

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA



TESIS DOCTORAL

**Índices precoces de patología endocrinometabólica y
cardiovascular en los recién nacidos con crecimiento
intrauterino retrasado**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Inge Silveria Alonso Larruscain

DIRECTOR

José Luis Ruibal Francisco

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS**

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA



**ÍNDICES PRECOCES DE PATOLOGÍA ENDOCRINOMETABÓLICA
Y CARDIOVASCULAR EN LOS RECIÉN NACIDOS CON CRECIMIENTO
INTRAUTERINO RETRASADO**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR:

Inge Silveria Alonso Larruscain

DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL:

José Luis Ruibal Francisco

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA



**ÍNDICES PRECOCES DE PATOLOGÍA ENDOCRINOMETABÓLICA
Y CARDIOVASCULAR EN LOS RECIÉN NACIDOS CON CRECIMIENTO
INTRAUTERINO RETRASADO**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR:

Inge Silveria Alonso Larruscain

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS**

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA



**ÍNDICES PRECOCES DE PATOLOGÍA ENDOCRINOMETABÓLICA
Y CARDIOVASCULAR EN LOS RECIÉN NACIDOS CON CRECIMIENTO
INTRAUTERINO RETRASADO**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR:

Inge Silveria Alonso Larruscain

DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL:

José Luis Ruibal Francisco

Madrid, 2015

INFORME DEL DIRECTOR DE TESIS

El trabajo titulado "ÍNDICES PRECOCES DE PATOLOGÍA ENDOCRINOMETABÓLICA Y CARDIOVASCULAR EN LOS RECIÉN NACIDOS CON CRECIMIENTO INTRAUTERINO RETRASADO" ha sido realizado por la Dra. Inge Silveria Alonso Larruscain en el Hospital Universitario Infanta Cristina de Parla (Madrid). Desde nuestro punto de vista, reúne las condiciones necesarias para ser defendido como tesis doctoral. La citada doctora ha realizado la elaboración intelectual del trabajo, ha participado en la recogida de datos y en la interpretación de los mismos. El trabajo realizado cumple criterios científicos de originalidad y estudia de manera detallada aspectos endocrinometabólicos y cardiovasculares muy precoces en niños con crecimiento intrauterino retrasado. Este estudio ha versado sobre los aspectos comentados en dos grupos de niños pequeños para la edad gestacional bien diferenciados: uno, aquéllos que alcanzaron un crecimiento recuperador al año de edad y otro que no hicieron. Los resultados obtenidos demuestran los CIR con crecimiento recuperador no presentan alteraciones metabólicas precoces en relación respecto a los que no lo hacen excepto en los niveles de triglicéridos en sangre. En relación con las variables cardiovasculares, los niños CIR con crecimiento recuperador presentaron algún dato precoz de disfunción diastólica (traducido en diferencias significativas en el E/E' en la valoración cardiológica al año de vida, que es la relación existente entre la velocidad de llenado ventricular precoz a través de la válvula mitral medida en la pared lateral del anillo mitral y dicha velocidad medida mediante doppler tisular). De la interpretación de los resultados obtenidos y dado que como ha sido publicado en la literatura los CIR tienen un riesgo metabólico precoz sería necesario programar nuevos estudios durante la primera infancia para valorar precozmente parámetros endocrinometabólicos y cardiovasculares precoces para incidir o actuar sobre ellos lo antes posible.

Fdo. Dr. José Luis Ruibal Francisco



AGRADECIMIENTOS

La autora de este trabajo desea expresar su más sincero agradecimiento:

- Al Doctor José Luis Ruibal, por confiar en mí, darme esta oportunidad y ayudarme con su trabajo y conocimientos a sacar adelante este proyecto.
- Al Doctor Juan José Granizo Martínez, por su colaboración y su alegre disposición.
- Al Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Infanta Cristina de Parla, especialmente las unidades de Cardiología (María Dolores Rodríguez Mesa, María Teresa Fernández Soria, Elena Montañés Delmás) y Endocrinología pediátricas (Emma Lara Orejas), por su colaboración en este trabajo.
- A Isabel Viudez Jiménez, por la ayuda prestada en el arranque del proyecto.
- Al Servicio de laboratorio del Hospital Universitario Infanta Cristina de Parla, y especialmente a Juan Manuel Fernández Alonso por darme facilidades para desarrollar mi investigación.
- Al bloque materno-infantil y paritorio del Hospital Universitario Infanta Cristina de Parla, por colaborar en el proyecto.
- Y a todos los que me han apoyado para poder realizar esta tesis doctoral.

A mis padres, por darme todo.

A Juan, por hacer lo mejor de mí.

A los hombres no se les mide con una vara ni se les pesa con una balanza...

ÍNDICE DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

CIR	Crecimiento intrauterino retrasado
DT	Desviación típica
FIV	Fecundación in vitro
HDL	Lipoproteína de alta densidad
HOMA	Modelo de valoración homeostático
HTA	Hipertensión arterial
IGF-1	Factor de crecimiento insulínico 1
IGF-BP3	Proteína fijadora de factor de crecimiento insulínico tipo 3
IHAN	Iniciativa para la Humanización de la Asistencia al Nacimiento y la Lactancia
IMC	Índice de masa corporal
LDL	Lipoproteína de baja densidad
OMS	Organización Mundial de la Salud
PC	Perímetro cefálico
RN	Recién nacido
TA	Tensión arterial
VD	Ventrículo derecho
VI	Ventrículo izquierdo

ÍNDICE GENERAL

1. RESUMEN / SUMMARY	1
2. INTRODUCCIÓN.....	11
2.1. DEFINICIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO RETRASADO	13
2.2. CRECIMIENTO FETAL NORMAL Y ANORMAL	16
2.3. CLASIFICACIÓN DE LOS CIR	18
2.4. ETIOLOGÍA DEL CIR	19
2.5. PROGRAMACIÓN FETAL	21
2.6. CONSECUENCIAS DEL CIR	24
2.7. CRECIMIENTO RECUPERADOR O “CATCH UP”	40
3. HIPÓTESIS	43
4. OBJETIVOS.....	47
5. PACIENTES Y MÉTODOS	51
5.1. DISEÑO Y POBLACIÓN A ESTUDIO	53
5.2. RECLUTAMIENTO DE PACIENTES Y ASPECTOS ÉTICOS	55
5.3. VARIABLES	57
5.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	68
6. RESULTADOS	69
6.1. DATOS PRENATALES Y PERINATALES	71
6.2. DATOS DE ANTROPOMETRÍA EN EL PRIMER AÑO DE VIDA	86

6.3. DATOS DE LACTANCIA MATERNA	93
6.4. DATOS ANALÍTICOS EN EL PRIMER AÑO DE VIDA	95
6.5. DATOS CARDIOVASCULARES EN EL PRIMER AÑO DE VIDA	104
7. DISCUSIÓN.....	123
7.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	125
7.2. APORTACIONES DEL ESTUDIO	130
7.3. COMENTARIO DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS	132
7.4. HIPÓTESIS FUTURA: PERIODOS VENTANA DE ACTUACIÓN	173
8. CONCLUSIONES.....	175
9. BIBLIOGRAFÍA.....	179
10. ANEXOS	193
10.1. CONSENTIMIENTO INFORMADO	195
10.2. RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS	197

RESUMEN / SUMMARY

1. RESUMEN

ÍNDICES PRECOCES DE PATOLOGÍA ENDOCRINOMETABÓLICA Y CARDIOVASCULAR EN LOS RECIÉN NACIDOS CON CRECIMIENTO INTRAUTERINO RETRASADO

1.1. INTRODUCCIÓN

En los CIR no se conocen bien las adaptaciones a la desnutrición que dan lugar a obesidad, resistencia insulínica, diabetes y mayor riesgo cardiovascular en la edad adulta. La explicación más factible de esta asociación es la hipótesis del crecimiento recuperador.

Durante la vida intrauterina, el metabolismo fetal está continuamente reajustándose al crecimiento lento. Cuando esta adaptación es incongruente con la nutrición postnatal, puede asociarse con una ganancia ponderal rápida durante la infancia. Esto puede dar lugar a una adaptación que predispone a un conjunto de signos relacionados con el síndrome metabólico, aumentando el riesgo de comorbilidades (obesidad, diabetes, dislipemia, enfermedad coronaria e hipertensión).

Algunos estudios postulan una mayor influencia del crecimiento recuperador frente al propio bajo peso al nacimiento en el desarrollo de posterior patología cardiovascular y endocrinometabólica.

1.2. HIPÓTESIS

Existen evidencias científicas de la relación entre los CIR y alteraciones cardiovasculares y síndrome metabólico en la edad adulta, así como mayor riesgo en los CIR que recuperan rápidamente su peso. Podrían existir alteraciones muy precoces en parámetros clínicos, analíticos y ecocardiográficos que pudieran predecir el desarrollo de complicaciones futuras en pacientes CIR expuestos a una ganancia de peso excesiva.

1.3. OBJETIVOS

Los propósitos principales han sido evaluar la existencia de diferencias significativas en variables analíticas (endocrinometabólicas) y cardiológicas que pudieran plantearse como marcadores precoces (en el primer año de vida) de futura patología cardiovascular y endocrinometabólica en población con antecedentes de CIR que hace crecimiento recuperador en el primer año de vida frente a la que no lo hace.

1.4. PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de cohortes prospectivo de niños CIR nacidos en el Hospital Universitario Infanta Cristina de Parla (Madrid) en los años 2012-2013.

Se recogieron de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio variables relativas a datos antropométricos, de la historia perinatal, así como la TA, datos analíticos y ecocardiográficos que se recogieron durante el seguimiento el primer año de vida en consultas de Cardiología y Endocrinología pediátricas.

De los 126 niños CIR nacidos en el periodo de tiempo establecido, 125 aceptaron la inclusión en el estudio. De entre éstos, 67 realizaron el seguimiento completo durante un año. Se establecieron dos grupos comparativos fundamentales: el de aquellos CIR que realizaron un crecimiento recuperador (ganancia del Z score de peso mayor de 0,67) durante el seguimiento de un año (47 niños) y aquéllos que no consiguieron dicho crecimiento (20 niños).

1.5. RESULTADOS-DISCUSIÓN

No se encontró correlación directa en la población CIR entre la presencia de complicaciones durante el embarazo, la antropometría materna durante el mismo, el tabaquismo materno y la presencia o ausencia de un crecimiento recuperador. Tampoco las características propias de los niños analizadas en cuanto a sexo, raza y prematuridad ni la lactancia materna parecieron influir en la presencia de un crecimiento recuperador en los CIR.

La única variable analítica en la que se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el grupo CIR que realizó un crecimiento recuperador durante el seguimiento fue en los triglicéridos a los 12 meses. Podría proponerse dicho parámetro como marcador precoz en la población CIR de futura patología endocrinometabólica. No hubo diferencias en el resto de marcadores analíticos analizados (insulina, colesterol, glucosa, HOMA, IGF-1 e IGF-BP3).

En relación a los parámetros cardiológicos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la función diastólica a los 12 meses, pudiendo existir así un remodelamiento cardiaco en los CIR que hacen crecimiento recuperador en el primer año.

1.6. CONCLUSIONES

Los niños CIR que realizan crecimiento recuperador el primer año de vida no parecen tener otros datos precoces de futura patología cardiovascular o endocrinometabólica salvo en la cifra de triglicéridos o la función diastólica al final de dicho periodo.

1. SUMMARY

EARLY MARKERS OF ENDOCRINOMETABOLIC AND CARDIOVASCULAR DISEASE IN GROWTH RESTRICTED NEWBORNS

1.1. INTRODUCTION

The adjustments to malnutrition in the GRF that lead to obesity, insulin resistance, diabetes and cardiovascular disease in adulthood are not well known. The most feasible explanation for this association is the hypothesis of catch up. In utero, fetal metabolism is constantly readjusting to slow growth. When this adaptation is inconsistent with postnatal nutrition, it may be associated with rapid weight gain in infancy. This can lead to an adaptation that predisposes a set of metabolic syndrome related signs, increasing the risk of comorbidities (obesity, diabetes, dyslipidemia, coronary heart disease and hypertension).

Some studies postulate a greater influence of catch up growth than the low birth weight itself in developing metabolic and cardiovascular disease.

1.2. HYPOTHESIS

There is scientific evidence of the relationship between GRF and cardiovascular and metabolic syndrome in adulthood, as well as increased risk in those GRF with a quick catch up. There might be very early changes in clinical, analytical and echocardiographic parameters, that could predict the development of future complications in GRF patients exposed to excessive weight gain.

1.3. OBJECTIVES

Main objectives have been to evaluate the existence of significant differences in analytical endocrinometabolic and cardiovascular variables that might arise as early markers (in the first year of life) of future cardiovascular disease in people with a history of GRF with catch up growth during the first year of life.

1.4. MATERIAL AND METHODS

This is a prospective cohort study of GRF children born in the Hospital Infanta Cristina (Parla) during 2012 and 2013.

Variables of anthropometric data, perinatal history, as well as blood pressure, analytical and echocardiographic data were collected during follow-up the first year of life in consultations of Pediatric Cardiology and Endocrinology.

126 GRF children were born in the time period established, 125 accepted the inclusion in the study; 67 of these completed the full monitoring for a year. Two main comparative groups were

established: those GRF who made a catch up growth (increase in Z score of weight of more than 0,67) during the follow-up (47) and those who did not get it (20).

1.5. RESULTS AND DISCUSSION

No direct correlation was found in the GRF population between the presence of complications during pregnancy, maternal anthropometry, maternal smoking and the presence or absence of a recovery growth. The analyzed characteristics of the children in terms of sex, race and prematurity did not influence the presence of a recovery growth.

Triglycerides at 12 months was the only analytic variable in which statistically significant differences were found in the GRF group who made catch up growth during follow-up. This parameter could be proposed as early marker of future endocrine-metabolic pathology in GRF population. There were no differences in other laboratory markers analyzed (insulin, cholesterol, glucose, HOMA, IGF-1 and IGF-BP3).

Statistically significant differences were found in diastolic function at 12 months: there might be a cardiac remodeling in GRF with catch up growth during the first year.

1.6. CONCLUSIONS

Those GRF with catch up growth during the first year of life may have early changes in the triglycerides and diastolic function at the end of that period.

INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

2.1. DEFINICIÓN DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO RETRASADO

El retraso del crecimiento intrauterino (CIR) es uno de los problemas más frecuentes y complejos de la obstetricia actual. De hecho hay cierta confusión en cuanto a la terminología por la falta de unos criterios diagnósticos uniformes. La mayoría de los autores usan los términos pequeño para la edad gestacional y crecimiento intrauterino retrasado como sinónimos (1). Otros autores piensan que el término pequeño para la edad gestacional es más apropiado para referirse al recién nacido mientras el término retraso de crecimiento intrauterino es más apropiado para referirse al feto.

En realidad, aunque se suelen emplear ambos términos de forma indistinta, el término CIR se refiere a un crecimiento insuficiente del feto y debería usarse únicamente si hay disponibles dos valoraciones del crecimiento intraútero y el feto no está creciendo de forma apropiada(2). El término pequeño para la edad gestacional haría referencia más bien al tamaño corporal (una longitud y/o un peso bajos para una determinada edad gestacional) y se prefiere en ausencia de información sobre el crecimiento fetal: más bien este término es una descripción estadística del peso al nacimiento de niños nacidos con una determinada edad gestacional.

El término CIR se utiliza para hacer referencia a fetos que no han alcanzado su potencial de crecimiento completo debido a factores genéticos o ambientales(3). Se trata de un término evolutivo a lo largo de la gestación. Así, un feto que va cambiando de percentil durante el embarazo y cuyo peso y/o talla se va estancando durante éste, sería un CIR. La restricción del crecimiento intrauterino da lugar al nacimiento de un recién nacido pequeño para su edad gestacional.

Como no siempre es posible determinar lo que le ocurre a un feto intraútero, es más frecuente definir a los CIR con las mediciones al nacimiento. De esta manera, los niños que están por debajo de unos determinados percentiles de peso y/o talla para su edad gestacional y sexo en el momento del nacimiento son considerados como crecimiento intrauterino retrasado. Así, la mayoría de estudios que describen resultados pediátricos en niños que definen como CIR han identificado a los sujetos postnatalmente, utilizando la definición de pequeño para la edad gestacional o CIR de forma indistinta. Esto hace que la interpretación de la literatura sea particularmente difícil, puesto que realmente hay matices y diferencias entre ambos términos.

Una de las primeras cuestiones que surgen a la hora de debatir este tema, es la propia definición del término, en la que no siempre hay un consenso. La más frecuente es la del feto que presenta un peso por debajo del percentil 10 para su edad gestacional y respecto a la población de referencia, aunque se defienden también otras descripciones (aquellos por debajo del percentil 3, del percentil 5...). La Organización Mundial de la Salud (OMS) opta por un percentil menor de 10 de peso (referenciado al sexo y la edad gestacional) para la definición de CIR o pequeño para la edad gestacional(4).

No obstante, esta definición es controvertida porque en ella se incluye a fetos que son constitucionalmente pequeños pero que han alcanzado su potencial de crecimiento y se excluye a fetos que no han alcanzado dicho potencial pero cuyo peso está por encima del percentil 10. Se cree que en torno a un 70% de los fetos que cumplirían la definición de CIR son pequeños simplemente por factores constitucionales (sexo, paridad de la madre, índice de masa corporal materna, raza), con lo cual no tendrían mayor morbi-mortalidad perinatal. En contraposición, podemos encontrar a fetos malnutridos pero cuyo peso sea algo superior al percentil 10, con lo

que probablemente se haría una mala clasificación; estaríamos incluyéndolos como fetos con un peso adecuado para la edad gestacional y por tanto con un riesgo perinatal menor, a pesar de que en realidad estén lejos de haber alcanzado su potencial genético.

Aunque no todos los recién nacidos de bajo peso han tenido un crecimiento intrauterino restringido, existe un consenso general de que es indicativo de insuficiencia placentaria la presencia de una resistencia elevada en el doppler de la arteria umbilical y una resistencia disminuida en la arteria cerebral media fetal(5).

Podemos ver en la literatura numerosos intentos para diferenciar al feto o recién nacido con un retraso en el crecimiento intrauterino de aquél pequeño pero sano por lo demás. Se propugnan criterios que atañen a la evaluación fetal, mientras que otros sólo se pueden valorar en el neonato (índice de masa corporal, medición de pliegues corporales, presencia de normoblastos, etc.). Pero a pesar de estos intentos, todavía hoy en día quedan muchas cuestiones sin responder.

2.2. CRECIMIENTO FETAL NORMAL Y ANORMAL

2.2.1. CRECIMIENTO INTRAUTERINO NORMAL

Es importante especificar que el crecimiento fetal depende de dos etapas que se pueden solapar durante el embarazo.

En el primer período, el crecimiento se caracteriza por ser un período germinal y embriológico al final del cual hay una diferenciación dependiendo de las distintas características genéticas. Ésta es la razón por la cual hay una variabilidad biológica menor en el crecimiento durante el primer período del embarazo.

Sin embargo, hay una variabilidad en aumento durante el progreso del mismo. Podemos especular por lo tanto que las variaciones biológicas en el tamaño fetal son un fenómeno fundamentalmente del tercer trimestre.

La primera fase es una fase de hiperplasia celular, y se desarrolla en las primeras 16 semanas de gestación. La segunda, conocida como la fase de hipertrofia e hiperplasia concomitantes (entre la semana 16 y 32) supone un aumento en el tamaño y número de células. La última fase, llamada fase de hipertrofia celular, ocurre entre la semana 32 y el nacimiento, y se caracteriza por un rápido incremento en el tamaño celular(6).

De media, un feto producto de una gestación única normal crece unos 5 gr/día en la semana 14-15, unos 10 gr/día en la semana 20 y unos 30-35 entre la 32 y 34 semanas, tras lo cual disminuye la tasa de crecimiento. Sin embargo, en las gestaciones múltiples dicho crecimiento es menor que en las gestaciones únicas durante el tercer trimestre.

2.2.2. RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO

En base a las desviaciones respecto al crecimiento normal explicado en el apartado anterior se puede hablar de dos tipos de restricción en el crecimiento:

- Simétrico: supone el 20-30% de todos los CIR. En estos fetos, hay un patrón de crecimiento en el cual todos los órganos fetales están disminuidos proporcionalmente debido a la alteración en el crecimiento en la fase precoz de hiperplasia celular fetal.

- Asimétrico: se caracteriza por una mayor disminución en el tamaño abdominal (volumen hepático y de tejido graso subcutáneo) que en el perímetro cefálico. Supone el 70-80% de la población CIR. Se cree que este crecimiento asimétrico es el resultante de la capacidad del feto para adaptarse a un medio ambiente hostil mediante la redistribución del flujo sanguíneo a favor de otros órganos vitales (cerebro, corazón, placenta). Esto se produce a expensas de otros órganos no vitales (vísceras abdominales, pulmones, piel, riñones)(7).

2.3. CLASIFICACIÓN DE LOS CIR

Clásicamente se ha hecho la diferenciación entre dos grupos dentro de los CIR: los simétricos y los asimétricos.

Los niños con CIR simétrico tienen una reducción en el crecimiento del cuerpo y de la cabeza. El CIR simétrico comienza temprano durante la gestación y generalmente está causado por factores intrínsecos como infecciones congénitas o anomalías cromosómicas. Sin embargo, un suministro de nutrientes disminuido de forma temprana durante el desarrollo también puede dar lugar a una restricción del crecimiento de todos los órganos(8).

Los niños con CIR asimétrico tienen un bajo peso y sin embargo una longitud y un perímetro cefálico relativamente normales. El crecimiento anormal en este caso típicamente comienza en la parte final del segundo trimestre o bien durante el tercero (que es el momento en el que la ganancia de peso es más importante), y suele ser el resultado de una reducción en los nutrientes que llegan al feto. Esto hace que haya un límite en el almacenamiento del glucógeno y de la grasa, pero sin embargo permite un crecimiento cerebral normal. No se conocen bien los mecanismos por los que se permite en estos casos el crecimiento cerebral, pero puede deberse a un aumento del flujo cerebral. El feto puede redirigir el flujo sanguíneo desde órganos menos vitales de forma inmediata al cerebro cuando existen intraútero condiciones de hipoxia, desnutrición u otras formas de estrés. La asimetría se da precisamente cuando el cerebro es “liberado” de estas restricciones, pero falla el crecimiento en otros sistemas. Cuando falla esta “liberación” del cerebro o el insulto ocurre en el primer trimestre, tanto la cabeza como el resto del cuerpo se reducen de forma simétrica en cuanto a su tamaño(9).

2.4. ETIOLOGÍA DEL CIR

Distintas causas pueden dar lugar a la aparición de un CIR, pasando por factores maternos, placentarios o fetales. Aproximadamente un tercio de los CIR son debidos a causa genética, y dos tercios se deben a causas relacionadas con el ambiente intrauterino(10). Sin embargo, la etiología se desconoce en un 40% de los casos.

En todo caso, debería tenerse en cuenta la altura y peso de la madre, la paridad, edad, etnia y localización geográfica antes de clasificar a un CIR como tal.

El crecimiento fetal depende tanto de factores genéticos como de un ambiente materno-fetal óptimo que permita el flujo libre de nutrientes y oxígeno, además de la integridad de factores de crecimiento como IGF-1, IGF-2 y la acción y síntesis de la insulina. Además, el exceso de cortisol en la circulación fetal puede producir un retraso en el crecimiento fetal(3).

Diversos factores maternos pueden dar lugar a una restricción del crecimiento intrauterino (hipoxemia materna, desórdenes hematológicos e inmunológicos, desnutrición grave, patologías médicas diversas, adicciones a distintas sustancias o tóxicos, etc.).

Por otro lado, existen factores placentarios que pueden dar lugar a un CIR. Cualquier descoordinación entre las necesidades nutricionales o respiratorias del feto y el suministro placentario puede dar lugar a una alteración en el crecimiento fetal. El CIR puede ser consecuencia de un acúmulo de agresiones placentarias (como vascularización útero-placentaria anormal, lesiones inflamatorias crónicas, abrupcio de placenta); asimismo, puede ser secundario a

trombofilia uteroplacentaria. Por último, la causa puede ser alteraciones placentarias estructurales importantes (como una arteria umbilical única, inserción velamentosa del cordón umbilical y hemangiomas placentarios).

Además de los factores placentarios y maternos , existen una serie de factores relativos al propio feto que pueden hacer que nos encontremos con un feto con un crecimiento anómalo (síndromes genéticos, anomalías cromosómicas, malformaciones congénitas mayores, gestaciones múltiples, etc.).

2.5. PROGRAMACIÓN FETAL

El término “programación perinatal” describe el hecho de que cambios ambientales temporales durante la vida fetal o la infancia temprana pueden dar lugar a alteraciones permanentes en algunos procesos fisiológicos. Dichos cambios ambientales pueden ser la malnutrición intrauterina o la hipoxia, dando lugar a un CIR.

El bajo peso puede ser la consecuencia de varios eventos prenatales. El retraso del crecimiento intrauterino es uno de ellos. Sin embargo, hay muchas otras condiciones asociadas con un peso bajo nacimiento: infecciones fetales graves, abuso de alcohol por parte de la madre, insuficiencia cardíaca grave fetal, etc. Además, como ya hemos indicado, el bajo peso al nacimiento puede ser simplemente una condición fisiológica debido a padres también pequeños.

La mayor parte de los datos que se originan de estudios humanos se basan en asociaciones epidemiológicas. Aunque los métodos epidemiológicos permiten eliminar factores de confusión, estos estudios nunca pueden probar enteramente la relación causal entre un evento inicial (como el crecimiento intrauterino retrasado) que dé lugar a una programación y una morbilidad posterior. Por este motivo se han diseñado estudios animales para mostrar relaciones de causalidad. Hay dos modelos de ratas ampliamente usados; en primer lugar, la ligadura de la arteria uterina se usa de forma habitual para estudiar patología metabólica como la diabetes mellitus (11). La ligadura de ambas arterias uterinas da lugar a una disminución del flujo sanguíneo a la placenta. Este modelo por lo tanto guarda semejanza con la insuficiencia placentaria en humanos. Por otro lado, el escenario más ampliamente usado para la investigación a nivel cardiovascular del crecimiento

intrauterino retrasado es el modelo de restricción proteica(12). Las ratas embarazadas son alimentadas con una dieta isocalórica pero restringida a un 40 por ciento de los nutrientes proteicos normales. Este modelo imita una situación que es una causa frecuente del crecimiento intrauterino retrasado en los países en desarrollo: la malnutrición o desnutrición. Estos modelos animales pueden usarse para estudiar las relaciones causales y sus mecanismos, y han servido en el caso de los CIR para demostrar la existencia de una programación.

Así, con el estudio en modelos animales, se ha podido ver un ejemplo de hormona implicada en la programación fetal como es la leptina. Este mensajero del almacenaje corporal de energía es necesario en las primeras semanas de vida en roedores para establecer las estructuras neuronales del área del hipocampo que es responsable de la regulación de la energía y la homeostasis del apetito.

La teoría de la programación fetal en los CIR comenzó a observarse y estudiarse a partir de la Segunda Guerra Mundial. Tras la hambruna alemana al final de ésta, se observó una incidencia más alta de patología metabólica como la diabetes mellitus tipo 2 en los hijos de aquéllos en los que la privación de nutrientes afectó al feto en el tercer trimestre del embarazo (13). En contraste, los hijos de aquéllos que vivieron el asedio de Leningrado en la Segunda Guerra Mundial no tuvieron una incidencia mayor de patología como la diabetes tipo 2 o intolerancia a la glucosa. La explicación tradicional, aunque cuestionada, es que la privación intrauterina de nutrientes da lugar a una programación del sistema endocrino para que se dé ahorro energético en la vida fetal. La privación de nutrientes continuada tras el nacimiento, por ello, se tolera bien (tal y como ocurrió en los que vivieron el asedio de Leningrado). Sin embargo la rápida recuperación

de suministro energético y por lo tanto la hiperalimentación tal y como se dio tras la hambruna en Alemania da lugar a un exceso de energía que hace que se deposite en el tejido adiposo predisponiendo a una tolerancia patológica la glucosa.

Tras esta observación inicial realizada tras la Segunda Guerra Mundial, se ha ido obteniendo evidencia considerable de que la hiperalimentación juega un papel patofisiológico importante en la programación perinatal postnatal. El enriquecimiento de la fórmula infantil y un incremento en las proteínas de la dieta se ha asociado a un aumento de la tensión arterial diastólica a la edad de 6-8 años(14). Además, un crecimiento postnatal acelerado se asocia a una tensión arterial más elevada(15). Como consecuencia, la Sociedades Internacionales de Endocrinología Pediátrica y la Sociedad de Investigación de la Hormona de Crecimiento no recomiendan dietas enriquecidas en los lactantes de bajo peso al nacimiento. No obstante, hay que tener en cuenta que esto no hace diferenciación entre los verdaderos CIR y los niños de bajo peso de otra causa. Por lo tanto, antes de que se pueda aconsejar a los padres de niños con bajo peso y CIR de forma concluyente es necesario conocer los mecanismos subyacentes.

2.6. CONSECUENCIAS DEL CIR

2.6.1. RESULTADOS PERINATALES

La identificación precoz de los CIR es importante, teniendo en cuenta las altas tasas de morbilidad y mortalidad que tiene esta población. El riesgo de muerte en periodo perinatal es cinco veces mayor en los pequeños para la edad gestacional que en la población general, y tienen 4,7 veces más riesgo de morir en su primer año de vida(16). De hecho, la prematuridad y el bajo peso al nacimiento son causas significativas de mortalidad en países subdesarrollados y en desarrollo.

La mayoría de estudios demuestran efectos negativos en la morbilidad y mortalidad en los CIR, tanto en recién nacidos a término como en los pretérmino.

Las complicaciones del escaso crecimiento intrauterino están bien descritas en los recién nacidos a término y casi a término, incluyendo la presencia de hipoglucemia, policitemia, inestabilidad térmica así como un riesgo aumentado de asfixia o muerte fetal.

Sin embargo, en la literatura hay datos contradictorios en cuanto a la morbilidad y la mortalidad en recién nacidos que son pretérmino y a la vez CIR. Además, se ha de tener en cuenta que los resultados perinatales que reflejan algunos autores parten de estudios en los que incluyen dentro del grupo de los CIR a recién nacidos con anomalías y defectos cromosómicos que, *per se*, asocian una mortalidad mayor; esto dificulta las interpretaciones al respecto de la morbi-mortalidad en los CIR pretérmino.

Por un lado, varios estudios han encontrado un descenso en la morbilidad asociada con la

prematuridad cuando se trata de recién nacidos con un crecimiento restringido, con la hipótesis de que esto es debido a algún tipo de proceso que acelera la madurez fetal (por ejemplo, muestran un descenso en la incidencia de síndrome de distrés respiratorio)(17, 18). Algunos, incluso afirman que el CIR asociado a la prematuridad se asocia con una probabilidad mayor de supervivencia.

No obstante, la mayoría de estudios recientes con tamaños muestrales amplios contradicen la noción de que la restricción al crecimiento pueda asociar resultados perinatales mejores, con un acuerdo generalizado en que el impacto del CIR en los resultados neonatales es negativo. Así, algunos confirman que la mortalidad en los recién nacidos pretérmino CIR es mayor si se compara con niños nacidos con su misma edad gestacional pero con un peso adecuado(19). Además, los resultados perinatales parecen ser peores cuanto más grave sea la restricción al crecimiento intrauterino (percentiles de peso menores de 5 ó 3).

Sin embargo, el impacto de la restricción del crecimiento en las áreas de morbilidad asociadas con la prematuridad es un tema todavía controvertido. Algunos autores hablan de una incidencia mayor de distrés respiratorio inicial, enfermedad crónica pulmonar, enterocolitis necrotizante y retinopatía de la prematuridad(20-22) . No todos los autores están de acuerdo con estas observaciones.

A pesar de la mejora progresiva en el cuidado del gran prematuro en las unidades neonatales, la supervivencia de los menores de 28 semanas con un crecimiento intrauterino restringido es más baja, con implicaciones perinatales fundamentalmente en cuanto a morbilidad respiratoria, sepsis y compromiso metabólico(23).

En todo caso, a la hora de hablar de resultados, conviene centrar bien con qué grupo de pacientes se está comparando a los CIR prematuros. Por ejemplo, haciendo la comparativa de estos niños nacidos con una restricción severa al crecimiento frente a otros de peso similar pero menor edad gestacional, se ha visto una mortalidad menor. Además, una incidencia menor de hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular, aunque similar de retinopatía y tiempo de estancia media hospitalaria. Frente a estos niños de menor edad gestacional y similar peso, por el contrario, parecen tener una mayor incidencia de enterocolitis, hiperbilirrubinemia y enfermedad pulmonar crónica; probablemente esto se deba al daño intrauterino a determinados órganos debida a una insuficiencia placentaria. Estos hallazgos destacan el patrón único de morbilidad y mortalidad de los CIR severos(24).

En resumen, los recién nacidos prematuros con restricción al crecimiento intrauterino grave tienen una morbilidad y mortalidad neonatal mayores si se comparan con los de la misma edad gestacional que han tenido un crecimiento intrauterino adecuado. Sin embargo, presentan un patrón de morbi-mortalidad único si se comparan con aquéllos con un peso al nacimiento similar. Es por tanto importante, a la hora de plantear los resultados perinatales, saber frente con qué grupo se está comparando estos pacientes.

Por otro lado, no hay muchos datos en cuanto a los resultados perinatales diferenciados según si el diagnóstico del retraso en el crecimiento se hace antes o después del nacimiento. Esto tiene implicaciones además a nivel de toma de decisiones a nivel perinatal, especialmente en los tramos más bajos de edad gestacional, donde la percepción de los clínicos respecto a la viabilidad o posibilidad de supervivencia o supervivencia sin morbilidades mayores pueden afectar no sólo el manejo sino también el resultado. Así, Lackman et al. encuentran que el diagnóstico obstétrico de

CIR basado en ecografía y estimación de la edad gestacional por fecha de última regla se correlaciona mejor con resultados adversos y con parto prematuro(25); además, concluyen que el diagnóstico antenatal de CIR puede ser más preciso que uno basado en la edad gestacional y el peso al nacimiento. Sin embargo, Garite et al. contradicen en un estudio posterior esta idea al afirmar que sólo hay una correlación con resultados perinatales adversos cuando este diagnóstico de CIR se confirma con un peso al nacimiento menor que el percentil 10(26). Demuestran así que el diagnóstico prenatal de CIR en general se correlaciona bien con el diagnóstico neonatal de pequeño para la edad gestacional o la definición estándar de peso por debajo del percentil 10 para la edad gestacional. Esto puede explicarse en el hecho de que el diagnóstico prenatal de CIR es erróneo en un tercio de los recién nacidos aproximadamente (por limitaciones del ecógrafo, de la determinación de la edad gestacional, etc.).

En definitiva, parece ser que el retraso en el crecimiento intrauterino supone un problema serio que asocia mayor morbilidad y mortalidad entre los recién nacidos a término y pretérmino, independientemente de la definición usada o si el diagnóstico se realiza de forma prenatal o tras el nacimiento.

2.6.2. SÍNDROME ENDOCRINOMETABÓLICO

ORIGEN DE LA HIPÓTESIS

Desde hace unos 20 años, se conoce la existencia de una asociación entre el bajo peso al nacimiento y un mayor riesgo de desarrollar patología cardiovascular y clínica del síndrome metabólico en la edad adulta. Barker et al. observaron en una cohorte de hombres y mujeres nacidos entre 1920 y 1943 en una región de Reino Unido un riesgo aumentado de patología

coronaria, hipertensión y síndrome metabólico a menor peso al nacimiento. Así, apuntaron la relación entre el bajo peso al nacimiento con patología endocrinometabólica, postulando que la desnutrición fetal da lugar a cambios estructurales y funcionales permanentes (entre ellos, la resistencia insulínica). Esta asociación se ha ido confirmando posteriormente en un número considerable de estudios epidemiológicos(27-29). Se ha podido demostrar en los nacidos con bajo peso para la edad gestacional un riesgo mayor de intolerancia a los hidratos de carbono, diabetes y patología cardiovascular (incluyendo hipertensión e infartos en la edad adulta).

El síndrome endocrinometabólico se define en el adulto como la presencia de un mínimo de 3 de 5 criterios mayores (obesidad determinada por la circunferencia de la cintura, hipertensión, bajos niveles de colesterol HDL, niveles elevados de triglicéridos e intolerancia a los hidratos de carbono)(30).

ESTUDIOS POSTERIORES QUE CONFIRMAN LA HIPÓTESIS

Estudios posteriores a Baker et al han demostrado que el crecimiento postnatal es un factor importante en la expresión de patología posterior. Así, Ericsson et al. encontraron que los niños con el peso más bajo al nacimiento e índice de masa corporal más alto a los 11 años tenían el mayor riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2(31).

Nuevos estudios posteriores, resumidos más abajo en el texto, continúan afirmando las observaciones originales y dando puntos de vista adicionales. El estado metabólico desfavorable es evidente en una edad temprana, incluso bastante antes del desarrollo de morbilidad; y el patrón de crecimiento y ganancia de peso tras el nacimiento es la clave determinante del estado de salud futuro de estos pacientes.

Reinehr et al. vieron la prevalencia del síndrome metabólico en un número alto de niños con sobrepeso con una edad media de 11 años(32). De éstos, el 4% habían nacido con bajo peso al nacimiento. 40% de los niños con sobrepeso que habían nacido con un bajo peso al nacimiento tenían un síndrome metabólico, comparado con el 17% de aquéllos nacidos con un peso adecuado para la edad gestacional. También objetivaron un aumento en 5 veces de la hipertensión y una prevalencia de más del doble a una intolerancia a la glucosa en los niños previamente CIR.

Brufani et al. mostraron que el deterioro metabólico en los niños de bajo peso al nacimiento con sobrepeso u obesidad no es únicamente debido a la resistencia insulínica sino también a la disminución en la secreción insulínica (por disminución de la función de las células β pancreáticas)(33).

Leunissen et al. describieron la relación entre el crecimiento en el primer año y la prevalencia de factores de riesgo para patología cardiovascular y metabólica en un grupo de adultos jóvenes (entre 18 y 24 años) que tuvieron un bajo peso al nacimiento(34). El mayor efecto se vio en el periodo comprendido entre el nacimiento hasta los 3 meses de edad. En concreto, se asoció una ganancia ponderal durante los primeros 3 meses de vida con una sensibilidad insulínica reducida, con una densidad más baja de colesterol HDL y unos triglicéridos más altos. Cuando se subdividió a este grupo de jóvenes entre los que habían ganado peso de forma rápida o lenta en los primeros 3 meses, los que lo habían hecho de forma rápido tenían como adultos jóvenes una proporción de grasa corporal mayor, con una circunferencia de la cintura mayor y una sensibilidad más baja a la insulina.

Meas et al. continuaron comunicando resultados , en este caso los de una cohorte de niños nacidos en Francia, con seguimiento hasta la edad adulta(35). En un informe más temprano, cuando la

media de edad era de 22 años, los que habían nacido con un bajo peso al nacimiento tenían un prevalencia de síndrome metabólico 6 veces mayor de los que habían nacido con un peso adecuado. En una actualización posterior, con 7 años y medio más en esta cohorte, la prevalencia de enfermedad metabólica en los previamente CIR sólo fue dos veces mayor que en los de peso adecuado al nacimiento, tras ajustar con el índice de masa corporal(36).

¿CIR: CAUSA O CONSECUENCIA?

A pesar de un número muy importante de estudios y datos epidemiológicos en referencia al “síndrome del recién nacido pequeño”, todavía se desconocen los mecanismos que subyacen en estas asociaciones. No hay duda de que el CIR por sí mismo es un factor de riesgo establecido para numerosas complicaciones posibles a corto y largo plazo. Sin embargo, en base a los datos epidemiológicos, clínicos y experimentales no podemos concluir que el bajo peso al nacimiento *per se* sea un factor de riesgo independiente para el desarrollo de sobrepeso y el síndrome metabólico consiguiente.

Para entender esto, sería conveniente tener en cuenta que el crecimiento intrauterino restringido es la manifestación en muchos casos de la existencia de una exposición a determinados factores o condiciones durante la vida prenatal. Por eso es cuestionable que el bajo peso *per se* sea un factor de riesgo para futuras enfermedades cardiometabólicas. Más bien es probable que determinadas exposiciones *in utero* que pueden causar una restricción del crecimiento o que puedan asociarse a éste sean las responsables de la verdadera causalidad de estas patologías futuras. Estamos hablando de factores como el estrés prenatal, fumar durante el embarazo, infecciones, alcohol, patología cardiovascular durante el embarazo, etc. Todos estos factores podrían contribuir a

reducir el peso y, por otro lado, podrían dirigir a la existencia de alteraciones funcionales que aumenten el riesgo cardiometabólico. Varios estudios sugieren en este sentido que la desnutrición durante el embarazo es una causa altamente improbable (al menos en los países occidentales)(37).

Los modelos animales que reproducen de alguna manera la restricción del crecimiento intrauterino (como por ejemplo la ligadura bilateral de las arterias uterinas durante el tercer trimestre) no reproducen las condiciones de un crecimiento intrauterino restringido en la descendencia nacida de forma espontánea, y por lo tanto no es un modelo adecuado para estudiar las causas patofisiológicas del “síndrome del recién nacido pequeño”.

No obstante, se postulan como factores que podrían ser importantes para aumentar los riesgos endocrino-metabólicos a largo plazo la sobre-alimentación, la ganancia ponderal rápida, y especialmente el aumento de la adiposidad durante períodos críticos perinatales con sus secuelas hormonales y metabólicas consecuentes .

MECANISMOS FETALES ADAPTATIVOS : FAVORECEDORES DE PATOLOGÍA POSTERIOR

Aunque no se conozcan bien a fondo las adaptaciones a la desnutrición en los CIR que acaban con el resultado de obesidad, resistencia insulínica, diabetes y reducción de la masa magra en la edad adulta, se conocen una serie de factores que podrían ser los responsables de estas consecuencias.

La glucosa es el sustrato más importante para el metabolismo fetal oxidativo. En el feto CIR, se dan una serie de mecanismos adaptativos relacionados con el metabolismo energético y de la glucosa: aumento de la sensibilidad insulínica periférica para la utilización de la glucosa,

sensibilidad insulínica disminuida para la síntesis proteica en el músculo, desarrollo pancreático disminuido y producción hepática de glucosa aumentada. Cada uno de estos mecanismos tiene su valor en el CIR al promover la captación y utilización energética, reducir la demanda de aminoácidos para el crecimiento, disminuyendo la producción de hormonas anabolizantes y aumentando la producción de glucosa para mantener el suministro de glucosa a los órganos vitales (fundamentalmente el corazón y el cerebro). Estas adaptaciones además dan lugar a un crecimiento restringido en el feto, con una restricción mayor en el tejido subcutáneo y músculo (menor en el hueso y mínimo en el cerebro). De forma global, esto permite a los tejidos y órganos del feto mantener sus funciones a expensas del crecimiento corporal en respuesta al suministro de nutrientes reducido.

Si estos mecanismos adaptativos persisten o son más inducibles en edades posteriores, tienen el potencial para promover la captación de energía por encima de la capacidad metabólica cuando los suministros energéticos aumentan. Esto puede dar lugar a obesidad, resistencia insulínica y diabetes tipo 2. Existiría por tanto una transición en la vida postnatal de la sensibilidad a la resistencia insulínica.

La sensibilidad insulínica aumentada inicial podría predisponer al niño a tener depósitos anormalmente aumentados de ácidos grasos en los tejidos, dando lugar a obesidad y por tanto predisponiendo posteriormente a una resistencia insulínica. Si además hay una persistencia del defecto en las células β esto puede limitar la respuesta insulínica a la resistencia insulínica, pudiendo darse como consecuencia una diabetes tipo 2.

Por otro lado, el número disminuido de miocitos puede reducir la acción de la insulina. Además, si persiste la capacidad de una producción hepática de glucosa aumentada, esto puede aumentar la

hiperglucemia causada por el desarrollo de resistencia insulínica periférica y fallo de las células β pancreáticas para producir insulina en respuesta a la resistencia insulínica y de la hiperglucemia relativa(38).

TEORÍAS SOBRE LA ASOCIACIÓN ENTRE CIR Y RIESGOS METABÓLICOS

En resumen, existen tres teorías principales que se han propuesto para explicar la asociación entre el bajo peso al nacimiento y los riesgos metabólicos aumentados:

1. En primer lugar, la hipótesis del cortisol fetal: postula que la restricción de nutrientes puede actuar reprogramando el desarrollo del eje hipotálamo-adrenal, dando lugar a un exceso de glucocorticoides y resultados adversos en la salud. Según esta hipótesis, la 11-beta-hidrosteroides deshidrogenasa placentaria juega un papel fundamental al transformar el cortisol activo a cortisona inactiva. Esta enzima resguarda los efectos retardantes del crecimiento de los glucocorticoides maternos.
2. La segunda alternativa es la hipótesis de la insulina fetal, que propone que existe una resistencia insulínica determinada genéticamente, dando lugar a una alteración en el crecimiento del feto mediado por la insulina. Hay evidencia que sostiene esta hipótesis en una minoría de recién nacidos de bajo peso.
3. La explicación más factible de esta asociación es la hipótesis del crecimiento recuperador. Los niños nacidos con bajo peso pueden tener una sensibilidad disminuida en una edad temprana(4). Soto et al en 2003 evaluaron en la Universidad de Chile, Santiago, la secreción insulínica y la sensibilidad (tanto en los CIR como en los nacidos con un peso adecuado) desde el nacimiento hasta el año de edad. Publicaron que al año de vida los CIR

con un crecimiento recuperador de peso (ganancia en el Z score de peso mayor de 0,67 desviaciones estándar) tenían unos niveles de insulina mayores en ayuno y una mayor resistencia insulínica que los nacidos con peso adecuado(39). En el seguimiento de estos pacientes se objetivó que la ganancia de peso continuaba hasta la edad de tres años en los bajo peso, y la resistencia insulínica también progresaba en este período. A los tres años no se vieron diferencias en peso o índice de masa corporal entre los CIR y los de peso adecuado, ni tampoco diferencias entre los grupos en la primera fase de secreción insulínica. Sin embargo, los CIR tenían un índice de disposición de glucosa más bajo (menor compensación de células β), persistiendo tras la ganancia ponderal postnatal.

En estudios posteriores se ha observado que los CIR además muestran una marcada transición desde una menor insulina preprandial y una sensibilidad insulínica aumentada al nacimiento a una resistencia insulínica a los tres años. Los autores además vieron relación entre esta transición y una ganancia ponderal rápida postnatal (un crecimiento recuperador rápido)(40) : esto puede estar relacionado con una tendencia aumentada al depósito graso central.

Los mecanismos fisiopatológicos de la resistencia insulínica son posiblemente secundarios a un déficit nutricional relativamente prolongado en el feto, durante el cual el metabolismo fetal está continuamente reajustándose al crecimiento lento. Cuando esta adaptación es incongruente con la nutrición postnatal, puede asociarse con una ganancia ponderal rápida durante la infancia, resultando posiblemente en una adaptación que da lugar a un conjunto de signos relacionados con el síndrome metabólico, siendo en este sentido la resistencia insulínica el factor clave. Esto aumenta el riesgo de comorbilidades como la obesidad, diabetes, dislipemia, enfermedad coronaria e hipertensión.

Estos niños no necesariamente tienen sobrepeso u obesidad, pero tienen una composición corporal adiposa mayor.

2.6.3. PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

INFLUENCIA DE FACTORES GENÉTICOS Y POSTNATALES EN EL DESARROLLO DE PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR EN LOS CIR

Muchos estudios muestran una asociación inversa entre el peso al nacimiento y riesgo cardiovascular así como mortalidad de origen cardiovascular en la edad adulta. La revisión sistemática de Huxley et al. (que incluye 18 estudios) confirma que existe una asociación inversa entre el tamaño al nacimiento y el desarrollo posterior de enfermedad isquémica coronaria, encontrándose un riesgo 10-20% menor por cada kilogramo de peso mayor al nacimiento(41). La hipótesis dominante para explicar estos hallazgos ha sido que la desnutrición intrauterina da lugar a adaptaciones fetales que son las que están relacionadas con un mayor riesgo de patología cardíaca en edades posteriores. Estas alteraciones en la fisiología son la resistencia insulínica, disfunción vasculo-endotelial y respuestas neuroendocrinas al estrés alteradas. Éstas, podrían llevar a un riesgo aumentado de hipertensión arterial, diabetes y enfermedad isquémica coronaria en la edad adulta.

Sin embargo, existen datos contradictorios en cuanto a esta teoría que indican que es improbable que la asociación entre el crecimiento fetal y el riesgo de enfermedad cardiovascular se pueda atribuir al ambiente intrauterino únicamente. Podría haber una serie de factores genéticos comunes que estén asociados tanto con el bajo peso al nacimiento como con riesgo posterior de

patología cardíaca. Además, hay estudios realizados en gemelos que apoyan esta posible asociación de un factor genético(42).

La evidencia actual, además, sugiere que la nutrición y el crecimiento durante la infancia contribuyen en la aparición de patología cardiovascular de forma significativa e independiente del crecimiento fetal. Los factores genéticos y no genéticos que se desarrollan a lo largo de la vida interaccionarían por tanto, favoreciendo esta patología.

Durante mucho tiempo sin embargo, se pensó que la salud cardiovascular en la edad adulta estaba determinada únicamente por factores genéticos y el estilo de vida en la edad adulta (actividad física y nutrición fundamentalmente). Dando una nueva luz a este tema, en 1989, Baker et al. publicaron un artículo en el que se ponían los cimientos de lo que ahora conocemos como la teoría de los “orígenes evolutivos de la salud y la enfermedad”(43). Encontraron una asociación entre el bajo peso al nacimiento, un marcador clínico indirecto de un desarrollo intrauterino inapropiado, y el riesgo de hipertensión y mortalidad cardiovascular en la edad adulta. Desde entonces, esta asociación se ha corroborado en múltiples estudios epidemiológicos en distintos países y poblaciones en todo el mundo y también en distintos modelos animales.

PESO, EDAD GESTACIONAL Y SU RELACIÓN CON PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

Kaijser et al. presentan un estudio amplio enfocado a estudiar las relaciones entre prematuridad, bajo peso y patología isquémica coronaria(44). Aunque la mayoría de los estudios previos enfocados en el peso al nacimiento y patología coronaria isquémica en prematuros encuentran una relación inversa, ellos sugieren en base a los datos recogidos que esta asociación es un reflejo de la relación con la restricción del crecimiento más que con la corta edad gestacional. Esta

interpretación va en consonancia con el estudio de Ericsson et al. que no encuentra asociación con el peso al nacimiento salvo que se ajustara por la edad gestacional(45). En la misma línea, los datos de Leon et al. apoyan esto(46). Por lo tanto, sería la restricción del crecimiento fetal (peso al nacimiento ajustado a la edad gestacional) la que constituiría un factor de riesgo perinatal , no tanto el bajo peso al nacimiento ni la prematuridad *per se*. Esto explicaría las inconsistencias de algunos estudios previos en la asociación entre el bajo peso y el riesgo de padecer patología cardiovascular: muchos de estos estudios carecen de información referente a la edad gestacional.

RELACIÓN CRECIMIENTO RECUPERADOR Y PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

La “hipótesis del fenotipo ahorrador”, como se ha apuntado anteriormente, señala que cuando el ambiente fetal es deficiente en un factor esencial o incluye un factor nocivo, el feto se adapta. Esta adaptación implica favorecer el crecimiento de órganos cruciales como el cerebro a expensas de otros órganos que tienen una capacidad de reserva y son considerados menos importantes para la supervivencia bajo estas condiciones ambientales adversas. Así, la adaptación puede dar lugar a cambios metabólicos, fisiológicos y estructurales que influyen la salud cardiovascular en edades posteriores. Esto ya lo hemos definido anteriormente como “plasticidad o programación del desarrollo”, puesto que el programa genético se adapta al ambiente existente dando lugar a distintos fenotipos(47).

Por otro lado, además de esta adaptación fetal, tal y como se ha señalado ya, también el desarrollo durante la infancia temprana es un período crítico. Así, el crecimiento postnatal acelerado (crecimiento recuperador) es un factor importante en los CIR: por ejemplo, estos niños tienen unas tensiones arteriales sistémicas más altas que los que han crecido normalmente. En ellos, es

más probable el padecimiento de complicaciones cardiovasculares en la edad adulta(48). Por tanto, el periodo perinatal (incluyendo el desarrollo intrauterino y postnatal) es cuando actúa la programación para (re-) orientar el desarrollo.

Así, algunos estudios postulan una mayor influencia del crecimiento recuperador frente a el propio bajo peso al nacimiento en el desarrollo de posterior hipertensión arterial. Belfort et al. encontraron una asociación entre una tensión sistólica arterial más alta a edad temprana en aquellos niños que habían tenido un aumento más rápido del peso respecto a la talla en los primeros seis meses de vida, particularmente en los niños nacidos con bajo peso al nacimiento(49). También Hemachandra,et al. presentan unos hallazgos similares a los 7 años de edad, encontrando que es el incremento en el percentil de peso y no el propio bajo peso al nacimiento el que determina el aumento de riesgo para hipertensión(50). Adair et al. sugieren que un aumento de peso mayor en los primeros años de la vida de los niños que nacieron con bajo peso para la edad gestacional se asocia a unos niveles más altos de tensión arterial media en la edad adulta(51). Aviva Fatal-Valevski et al. exponen un estudio que demuestra que los valores de tensión arterial media no eran mayores a los 8-12 años en niños que tenían una historia de CIR comparados con los controles(52). Sin embargo, a pesar de que no apoyan el concepto de que los CIR tienen un mayor riesgo de desarrollar hipertensión, sí exponen que la tasa de ganancia de peso postnatal es un determinante más fuerte para los niveles de tensión, defendiendo que el efecto de la ganancia de peso postnatal es mayor que el del peso al nacimiento.

CIR Y REMODELAMIENTO CARDIACO

Por otro lado, el grupo de Crispi et al. ha estudiado la posible asociación entre restricciones en el crecimiento fetal y la presencia de corazones remodelados y menos eficientes en estos niños, sugiriendo que estos cambios cardiacos y vasculares podrían explicar la predisposición aumentada a patología cardiovascular en la edad adulta(53). En este estudio prospectivo de cohortes, en el que se siguieron un total de 200 niños (cohorte de niños nacidos CIR comparándola con niños nacidos con un peso adecuado), se vio que a los 5 años los CIR tenían una morfología cardiaca distinta, con unos diámetros transversos aumentados y ventrículos cardiacos más globulares. Aunque la fracción de eyección fue similar en ambos grupos, el volumen latido era significativamente menor en los CIR, lo que se compensaba con una frecuencia cardiaca aumentada para mantener el gasto cardiaco en los CIR severo. Esto se asociaba con una disfunción sistólica subclínica (menores velocidades pico miocárdicas) y cambios diastólicos (ratio E/E' y tiempo de deceleración E aumentados). Los niños CIR también parece que tenían una tensión arterial mayor y un grosor aumentado de las capas íntima y media en los vasos. Además, encontraron un incremento lineal con la severidad de la restricción del crecimiento intrauterino en todos los parámetros evaluados.

Los hallazgos respaldan la teoría de que existe una programación cardiaca directa en los CIR y sugieren un nuevo camino para la asociación entre crecimiento fetal y enfermedad cardiovascular. Además, esta evidencia de cambios en cuanto a la morfología y la función cardiacas fueron en el estudio independientes de la edad gestacional, el perfil lipídico o el índice de masa corporal.

No queda claro no obstante si existe una interacción entre la programación metabólica del CIR (que es algo bien demostrado) y la programación cardiaca en cuanto al riesgo cardiovascular.

2.7. CRECIMIENTO RECUPERADOR O “CATCH UP”

A lo largo de la primera infancia, el crecimiento de peso y talla de los individuos tiene una fuerte tendencia a permanecer en el mismo percentil; esto se denomina canalización. La canalización implica un control genético del proceso de crecimiento, pero parece ser que esto no es tan aplicable en los primeros 18 meses de vida. Durante este periodo, el niño está libre de las restricciones del útero y busca realinearse con su potencial genético.

Se considera crecimiento catch up o crecimiento de compensación a aquél que lleva a la recuperación del déficit de peso y/o altura (ganancia del Z score mayor de 0,67 entre los 0 y 2 años)(54).

Se cree que este realineamiento a través de un crecimiento acelerado ocurre aproximadamente en el 60% de los niños CIR en una sociedad desarrollada y con acceso a una adecuada nutrición. Tras los dos años de vida, una aceleración o deceleración en el crecimiento generalmente son el resultado de presentar algún tipo de patología.

Aunque los recién nacidos a término CIR puedan tener un crecimiento de un crecimiento recuperador durante los primeros 6-12 meses de vida, la mayoría suele tardar unos 2 años. Los prematuros pueden tardar más tiempo que los término en completar esta recuperación. Se considera que dicha recuperación está completada cuando han alcanzado su potencial genético, determinado por la altura de los padres en el caso de la talla. Sin embargo, un 10-15% de estos CIR continúan con una estatura significativamente corta (altura por debajo o igual de dos desviaciones estándar) durante la infancia y la edad adulta(4).

Los niños más pequeños tienen mayor probabilidad de mostrar un crecimiento postnatal de peso más rápido. Dicho crecimiento recuperador puede iniciarse como un mecanismo de compensación tras la restricción al crecimiento intrauterino.

Sin embargo, es bien conocido que la ganancia ponderal postnatal es un componente importante de la programación en patología del adulto. Existe un mayor riesgo de síndrome metabólico entre los adultos que nacieron pequeños y que tuvieron un crecimiento recuperador rápido. En muchos estudios poblacionales, el bajo peso al nacimiento se ha mostrado como un factor de riesgo para la presencia de resistencia insulínica y diabetes tipo 2(55). En concreto, los sujetos que son pequeños o delgados al nacimiento pero que posteriormente han desarrollado obesidad en la infancia o en la edad adulta tienen un riesgo mayor de desarrollar resistencia insulínica. Una explicación a esto podría ser que una ganancia de peso rápida precoz podría influir en una distribución de grasa corporal más central o visceral (no tanto a nivel subcutáneo); y es bien conocido que la distribución grasa influye en el metabolismo independientemente de los depósitos de grasa totales.

Mericq et al. postulan que el desarrollo de la resistencia insulínica en los CIR ocurre en la vida postnatal precoz, de la mano del crecimiento postnatal rápido de catch-up(40). A los tres años, la relación entre la sensibilidad insulínica y la secreción insulínica puede verse alterada ya en algunos de estos niños. Además de un mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2 y de obesidad, estos niños que tienen un rápido crecimiento de compensación presentan también un mayor riesgo de en la edad adulta de presentar enfermedad coronaria(56).

Por otro lado, el crecimiento postnatal puede tener efectos en estos niños no sólo en cuanto al desarrollo de un síndrome metabólico y enfermedad coronaria. Por ejemplo, algunos estudios

avalan la teoría de que existe un impacto del crecimiento en la primera infancia en cuanto a la posibilidad de presentar patología mental en la edad adulta, dependiendo del crecimiento prenatal previo: un crecimiento postnatal pobre actuaría como un catalizador(57). Incluso tras controlar los efectos de la edad gestacional, covariables de la edad temprana y factores de riesgo de la edad adulta, la ganancia de peso en estos primeros años parece que actúa mitigando o elevando la probabilidad de distrés mental sólo en aquéllos nacidos con un bajo peso para su edad gestacional. Se cree que los cambios en el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal subyacen en este proceso, aunque es probable de que pueda haber otros cambios ambientales que puedan contribuir de la misma manera (forma de alimentación, *status* socioeconómico, etc.).

En conclusión, no sólo es el crecimiento prenatal el que va a determinar la aparición de distintas condiciones en el niño con un crecimiento intrauterino retrasado, sino que también el crecimiento postnatal influye en la posibilidad de aparición de patologías o factores que van a condicionar la salud de estos pacientes.

HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

Teniendo en cuenta el estudio bibliográfico y las consideraciones efectuadas en los apartados anteriores, en el presente estudio se han tomado como punto de partida las hipótesis que se detallan a continuación.

- Existen evidencias científicas de la relación entre nacer con un crecimiento intrauterino retrasado y presentar alteraciones cardiovasculares y síndrome metabólico en la edad adulta.
- También parece probado que los CIR que recuperan rápidamente su peso son los que tienen más riesgo de este tipo de patologías en la edad adulta.
- Se han objetivado alteraciones estadísticamente significativas en etapas precoces a nivel ecocardiográfico (a una edad media de 5 años) en niños con antecedentes de CIR.
- Se trataría de valorar si existen alteraciones muy precoces en parámetros clínicos, analíticos y ecocardiográficos que pudieran predecir el desarrollo de complicaciones futuras en pacientes CIR expuestos a una ganancia de peso excesiva (crecimiento recuperador rápido).
- En el último supuesto, en el caso de que existieran estas alteraciones precoces, identificar a estos pacientes de riesgo podría ayudarnos a revertir el proceso o prevenir su desarrollo hacia una evolución perjudicial para los niños.

OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

Uno de los propósitos principales de esta tesis ha sido evaluar la existencia de diferencias estadísticamente significativas en variables analíticas-endocrinometabólicas que pudieran plantearse como marcadores precoces (en el primer año de vida) de futura patología cardiovascular y endocrinometabólica en población con antecedentes de CIR que hace un crecimiento recuperador en el primer año de vida frente a los que no lo hacen.

Otro de los objetivos más importantes ha sido el estudio de la posibilidad de la existencia de marcadores cardiológicos precoces (relativos a la función sistólica, diastólica y/o morfológicos) de patología cardíaca futura en la población CIR con crecimiento recuperador precoz en el primer año de vida frente a los que no presentan dicho crecimiento.

Para el estudio de todo esto se ha realizado un seguimiento en el Hospital Infanta Cristina a un grupo de niños con CIR nacidos entre 2012-2013 durante el primer año de vida en las consultas de Endocrinología y Cardiología pediátricas.

Además de los objetivos principales ya mencionados, otros objetivos secundarios han sido:

- Estudiar la posible asociación entre factores que hayan podido complicar el embarazo (diabetes, HTA/preeclampsia, presencia de alguna otra patología durante el embarazo, hábito tabáquico, FIV, alteración en el doppler de la arteria uterina.) y la presencia o ausencia de crecimiento recuperador en el primer año de vida.
- Valorar la posible asociación entre la antropometría materna y la realización de un crecimiento recuperador más precoz en los CIR.

- Analizar la evolución de la antropometría en los niños CIR y comparar el grupo que realiza crecimiento catch up (en adelante, recuperadores) y el que no realiza dicho crecimiento (no recuperadores).
- Valorar la influencia de la lactancia materna en el crecimiento de los CIR.

PACIENTES Y MÉTODOS

5. PACIENTES Y MÉTODOS

5.1. DISEÑO Y POBLACIÓN A ESTUDIO

Se trata de un estudio de cohortes prospectivo de niños nacidos en el Hospital Universitario Infanta Cristina de Parla (Madrid) en los años 2012-2013. La población diana fue la de recién nacidos con crecimiento intrauterino retardado, incluyéndose como población de estudio a aquéllos nacidos con un percentil de peso menor de 10 para su edad gestacional y sexo de acuerdo con las tablas del estudio transversal español de crecimiento de 2010 de A. Carrascosa.

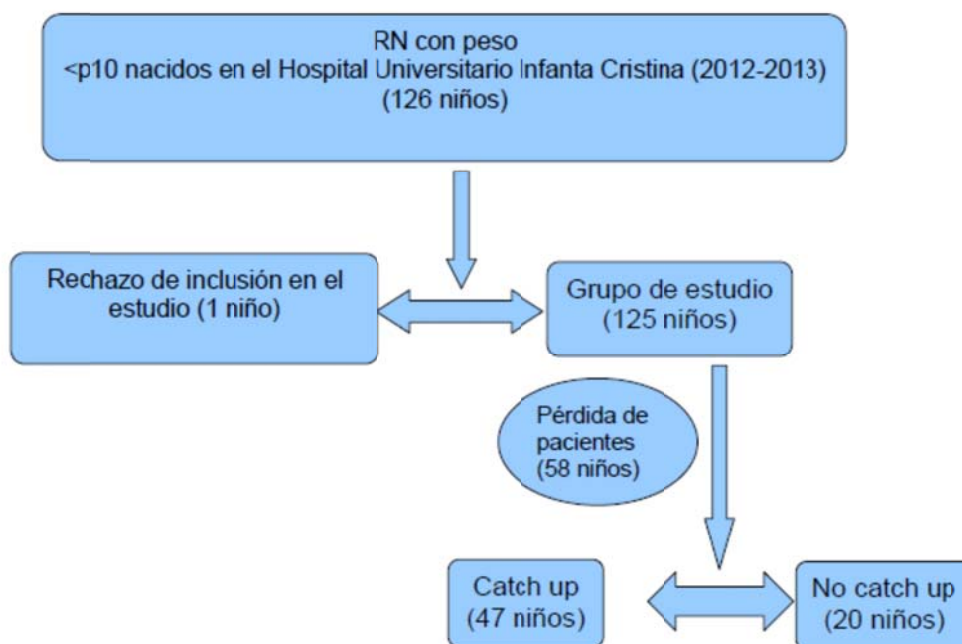
Como criterios de exclusión se definió la presencia de anomalías congénitas mayores, cromosomopatías o cualquier dato clínico que sugiriera cuadros sindrómicos conocidos (como Síndrome de Down, DiGeorge o Turner). Asimismo, se excluyeron del estudio aquellos niños cuajos padres o tutores no firmaron en consentimiento informado.

La selección de la muestra se realizó por muestreo consecutivo, de forma que fueron incluidos todos los recién nacidos del Hospital Universitario Infanta Cristina que cumplieron los criterios de inclusión y no cumplían ningún criterio de exclusión a partir de la fecha de inicio del estudio (Enero de 2012).

En la Unidad Neonatal en la que se reclutaron los pacientes, el límite de edad gestacional y de peso a partir de los cuales se acepta el ingreso y no se traslada al paciente es de 32 semanas y 1500 gramos: por esto no se incluyeron en el estudio pacientes de estas características.

Para un nivel de confianza del 99% y una potencia del 90%, siendo la diferencia de media de HOMA mínima a detectar esperada de 0,5 con una desviación típica de 0,5, y en el supuesto de que el número de niños con CIR recuperadores de peso fuera igual al número de niños con CIR no recuperadores, el tamaño muestral requerido se calculó en 64. Contando con un porcentaje de pérdidas del 15%, el número final para obtener una significación estadística se estimó en 74. No obstante, se decidió ampliarlo para aumentar el valor estadístico de la muestra. Así, finalmente, de los 126 niños CIR nacidos en el periodo de tiempo establecido (2012-2013), 125 aceptaron la inclusión en el estudio. De entre éstos, 67 realizaron el seguimiento completo durante un año. Se establecieron dos grupos comparativos fundamentales: el de aquellos CIR que realizaron un crecimiento recuperador o de “catch up” durante el seguimiento de un año y aquéllos que no consiguieron dicho crecimiento. Así establecida la diferenciación, 47 de ellos realizaron crecimiento recuperador y 20 no lo realizaron.

Figura 1.- Seguimiento de los recién nacidos en el estudio



5.2. RECLUTAMIENTO DE PACIENTES Y ASPECTOS ÉTICOS

Los pacientes fueron reclutados en la planta de maternidad del Hospital Universitario Infanta Cristina. La participación en el proyecto fue voluntaria y la solicitud de participación se realizó como una propuesta de investigación de salud, independiente del proceso asistencial convencional del sistema sanitario. A los padres o tutores legales se les informó de la naturaleza de la investigación y del uso que se iba a hacer de la información que se obtuviera. A todos ellos se les entregó un consentimiento informado previamente a la inclusión en el estudio explicando los objetivos y procedimientos del mismo y asegurando la confidencialidad de los datos, respetando así las normas de la Declaración de Helsinki.

El proyecto fue evaluado y aprobado por el comité de Ética del Hospital Universitario de Getafe y el de Investigación del Hospital Universitario Infanta Cristina.

Para garantizar la confidencialidad de la información todos los datos recogidos en este proyecto fueron registrados de forma anónima, respetando de forma estricta las normas internacionales de protección de datos, así como la legislación española vigente (Ley 41/2002 de 14 de noviembre; Ley 15/1999 de 15 de diciembre).

Con el fin de proteger la confidencialidad de la información personal de los participantes se tomaron las siguientes medidas:

1. En las bases de datos no se incluyó información que pudiera identificar directa o indirectamente a los participantes del estudio.

2. Todos los datos que pudieran identificar al participante se mantuvieron separados del resto de la información recogida en los diferentes cuestionarios del estudio, así como de la historia clínica.
3. Cada caso del estudio contó con un número de identificación que es el que figura en la base de datos.
4. El análisis de la información se realizó siempre de forma agregada y nunca individual.
5. Los investigadores implicados en el proyecto se comprometieron a cumplir las normas necesarias para preservar la confidencialidad de la información facilitada por los participantes.
6. Los datos personales se desvincularon permanentemente de los datos clínicos, con el fin de proteger la identidad de los participantes.
7. Todas las bases de datos del proyecto fueron protegidas mediante códigos electrónicos que limitaran el acceso exclusivamente a los investigadores del proyecto

Todos los participantes en el estudio declararon no tener conflictos de intereses.

5.3. VARIABLES

Para cada uno de los pacientes incluidos en el estudio se utilizó una tabla de recogida de variables igual a la mostrada a continuación, con el fin de recabar los datos necesarios para la elaboración posterior de la base de datos.

Dichas variables se obtuvieron de la historia clínica de la madre y del niño, registrada en la historia electrónica en el programa Selene. Coincidiendo con el inicio de la recogida de datos, y con el fin de obtener resultados de parámetros precoces relativos al perfil glucémico, lipídico y hormonal de los CIR, se decidió recoger y proceder a la congelación de la sangre de cordón de cada uno de los niños nacidos en el Hospital en el periodo señalado. En el caso de cumplir los criterios de inclusión, se procedió a descongelar la muestra y a su envío a laboratorio para análisis: el resto de muestras fueron desechadas. Durante la estancia en la maternidad de los niños incluidos en el estudio, se recogieron datos de antropometría y tensión arterial.

Además, se estableció un circuito específico para el seguimiento y estudio de estos pacientes, con valoración periódica en la consulta de Endocrinología y Cardiología pediátricas según el protocolo establecido: cada tres meses en la primera consulta, y a los 9 y 12 meses en la segunda. Se elaboró un perfil analítico específico para estos niños, así como un formulario específico también de recogida de variables cardiológicas en el programa Selene; esto, con el fin de facilitar el registro de los datos en la consulta, y así la recogida de datos en la tabla de recogida de variables.

De forma trimestral, se recogieron datos de la antropometría, la alimentación así como de la tensión arterial. Se indicó extracción de analítica y ecocardiograma a los 9 y a los 12 meses.

Figura 2.- Tabla de recogida de variables

VARIABLES	RN	3 MESES	6 MESES	9 MESES	12 MESES
FECHA					
DATOS ANTROPOMÉTRICOS/EXPLORACIÓN/Hª					
Peso (kg) (percentil)					
Longitud (cm) (percentil)					
PC (cm) (percentil)					
Body mass index					
TAS (p) /TAD (p)					
Lactancia materna					
PARÁMETROS ANALÍTICOS					
Glucosa					
Insulina					
HOMA ((glucosa/18)x insulina/22,5)					
Colesterol total					
LDL					
HDL					
TG					
IFG-1					
IGF-BP3					
PARÁMETROS CARDIACOS					
MORFOLOGÍA CARDIACA				VI	VD
Septo interventricular (mm)					
Pared posterior izquierda (mm)					
Longitud base-ápex (mm)					
Diámetro basal (mm)					
Índice de esfericidad (longitud de la base al ápex/diámetro basal)					
FUNCIÓN CARDIACA					
FUNCIÓN SISTÓLICA					

Fracción de eyección(%)				
Desplazamiento anillo mitral (mm)(MAPSE)				
Desplazamiento anillo triuspídeo (mm)(TAPSE)				
S' mitral lateral (cm/s)				
S' mitral septal (cm/s)				
FUNCIÓN DIASTÓLICA				
Onda tricuspídea E (cm/s)				
Onda tricuspídea A (cm/s)				
Onda mitral E (cm/s)				
Onda mitral A (cm/s)				
E' Mitral septal (cm/s)				
E' mitral lateral (cm/s)				
E/E' (lateral)				
E/E' (septal)				
Tiempo de deceleración mitral E:				
Tiempo de deceleración tricuspídea E:				
OTRAS VARIABLES				
Complicaciones durante el embarazo:				
+HTA/ Preeclampsia				
+Diabetes				
+FIV				
+Otras:				
Características maternas:				
+Primiparidad				
+Fumadora durante el embarazo:				
+Peso (Kg)				
+Altura (m)				
+BMI				
Corticoides prenatales				
Sexo				
EG (sem)				
Alteración doppler arteria umbilical:				

Se detallan a continuación cada una de las variables recogidas en el presente estudio, definiéndolas y haciendo una referencia breve de la forma de obtención de las mismas en determinados casos.

5.3.1. VARIABLES RESULTADOS PRINCIPALES

VARIABLES CUANTITATIVAS CONTINUAS

VARIABLES CARDIOLÓGICAS

- E/E' (LATERAL): cociente resultante entre dividir la onda E y la E' mitral lateral definidas más adelante.
- E/E' (SEPTAL): cociente resultante entre dividir la onda E y la E' mitral septal definidas más adelante.
- S' MITRAL LATERAL (CM/S): velocidad de la onda de sístole ventricular medida mediante Doppler tisular en el plano apical 4 cámaras en la pared lateral del anillo mitral.
- S' MITRAL SEPTAL (CM/S): velocidad de la onda de sístole ventricular medida mediante Doppler tisular en el plano apical 4 cámaras en la pared septal del anillo mitral.

VARIABLES ANALÍTICAS

- HOMA: es un índice obtenido a través de la siguiente fórmula publicada por primera vez por Matthews:

$$\frac{\text{Insulina en ayuno (mU/ml)} \times [\text{glucemia en ayuno (mg/dL)}]/18]}{22.5}$$

5.3.2. VARIABLES RESULTADOS SECUNDARIOS

VARIABLES CUANTITATIVAS CONTINUAS

DATOS ANTROPOMÉTRICOS /EXPLORACIÓN FÍSICA DEL RECIÉN NACIDO

- PESO: Se utilizó el peso obtenido en una báscula digital. La unidad utilizada fue el kilogramo. Se reflejó el peso al nacimiento, a los 3-6-9 y 12 meses, así como los percentiles correspondientes calculados acorde a los valores de referencia locales según el estudio transversal de crecimiento de A. Carrascosa(58).
- LONGITUD: Longitud es la medida del vértex al talón, obtenida con el niño en decúbito supino.- Se midió a los niños con un infantómetro de superficie fija para el extremo cefálico y otra móvil donde apoyar los pies del niño formando un ángulo recto. La unidad utilizada fueron centímetros. Los percentiles calculados fueron acorde a los valores de referencia locales del estudio transversal de crecimiento de A. Carrascosa(58). Se reflejó la longitud al nacimiento, a los 3-6-9 y 12 meses.
- PERÍMETRO CEFÁLICO: representa la máxima circunferencia del cráneo en un plano horizontal que pasa por encima de las cejas y la prominencia occipital. Se midió con una cinta métrica flexible. La unidad utilizada fueron centímetros. Se recogió el perímetro cefálico al nacimiento, a los 3-6-9 y 12 meses. Los percentiles fueron calculados acorde a los valores de referencia locales(59).
- BODY MASS INDEX O ÍNDICE DE MASA CORPORAL DE LA MADRE: es una medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo. Índice de masa corporal (IMC) = $\text{Peso (en kg)} / (\text{altura en metros})^2$. Consiste en dividir el peso expresado en kilos entre el cuadrado de la altura en metros.
- TENSION ARTERIAL: sistólica y diastólica, obtenidas al principio de la evaluación

médica por una enfermera o médico entrenados, estando el niño en reposo. Se midió con un tensiómetro en el brazo derecho, utilizando un manguito apropiado para el tamaño del niño. Si se consideró elevada la TA (mayor del percentil 90 de acuerdo a los valores de referencia estándar para la edad) se realizó una segunda medida y se anotó la de menor valor. Se expresó en mmHg y se anotaron los percentiles a los que correspondía la toma según edad y sexo.

PARÁMETROS ANALÍTICOS

- GLUCOSA: parámetro expresado en mg/dl y obtenido de una muestra venosa en ayunas.
- INSULINA: parámetro expresado en mU/ml , obtenido de una muestra venosa en ayunas.
- COLESTEROL TOTAL: parámetro expresado en mg/dl, obtenido de una muestra venosa en ayunas.
- COLESTEROL LDL: parámetro expresado en mg/dl, obtenido de una muestra venosa en ayunas
- COLESTEROL HDL: parámetro expresado en mg/dl, obtenido de una muestra venosa en ayunas
- TRIGLICÉRIDOS: parámetro expresado en mg/dl, obtenido de una muestra venosa en ayunas
- IFG-1: también llamado factor de crecimiento insulínico tipo I (insulin-like growth factor - 1). Se expresa en ng/dl, y se obtuvo a partir de una muestra de sangre venosa en ayunas.
- IGF-BP 3: también llamado proteína transportadora tipo 3 del factor de crecimiento insulínico. Se expresa en mg/l, y se obtuvo a partir de una muestra de sangre venosa en ayunas.

PARÁMETROS CARDÍACOS

Se realizaron todas los ecocardiogramas con el aparato de ultrasonidos de General Electric Vivid Pro7. Se realizó una exploración completa: 2 dimensiones, modo-M y Doppler (tisular y pulsado). Inicialmente se valoró la integridad y morfología cardíaca. Se realizaron los ecocardiogramas estando los niños en situación de reposo o dormidos.

- SEPTO INTERVENTRICULAR: medida del grosor del septo interventricular (ventrículo izquierdo) al final de la diástole, por modo-M, desde el plano eje paraesternal largo. Expresado en milímetros (mm).
- LONGITUD BASE-ÁPEX: Se realizaron medidas lineales de la longitud de base al ápex (mm), medida con imágenes en dos dimensiones desde el plano “apical 4 cámaras” , al final de la diástole.
- DIÁMETRO EN LA BASE: medido en ventrículos izquierdo y derecho, con imágenes en dos dimensiones desde el plano “apical 4 cámaras” al final de la diástole (mm).
- ÍNDICE DE ESFERICIDAD: calculado como longitud de base a ápex (cm)/diámetro en la base (cm).
- FRACCIÓN DE EYECCIÓN VENTRICULAR: es la relación porcentual del cambio de volumen ventricular izquierdo, normalizado para el volumen diastólico. Se obtiene del plano apical 4 cámaras. El aparato de ecocardiografía lo calcula basándose en la regla Simpson . Se basa en la descomposición de la cavidad ventricular en múltiples cilindros, calculando el volumen de cada uno de ellos y considerando como volumen ventricular la suma de todos los volúmenes parciales.
- MAPSE (MM): grado de desplazamiento de la porción lateral del anillo de la válvula mitral durante el ciclo cardíaco, medido en mm. Se obtiene en el plano apical 4 cámaras,

en modo M. Da una estimación de la función sistólica del ventrículo izquierdo.

- TAPSE (MM): grado de desplazamiento de la porción lateral del anillo de la válvula tricúspide durante el ciclo cardíaco, medido en mm. Se obtiene en el plano apical 4 cámaras, en modo M. Da una estimación de la función sistólica del ventrículo derecho.
- ONDA TRICUSPÍDEA A (CM/S): Velocidad de llenado ventricular tardío a través de la válvula tricúspide. Medida con la modalidad Doppler pulsado desde el plano apical 4 cámaras.
- ONDA TRICUSPÍDEA E (CM/S): Velocidad de llenado ventricular precoz a través de la válvula tricúspide. Medida con la modalidad Doppler pulsado desde el plano apical 4 cámaras.
- ONDA MITRAL A (CM/S): Velocidad de llenado ventricular tardío a través de la válvula mitral. Medida con la modalidad Doppler pulsado desde el plano apical 4 cámaras.
- ONDA MITRAL E (CM/S): Velocidad de llenado ventricular precoz a través de la válvula mitral. Medida con la modalidad Doppler pulsado desde el plano apical 4 cámaras.
- TIEMPO DE DECELERACIÓN MITRAL E (seg): intervalo entre el pico de velocidad E y su extrapolación hasta la línea basal (antes de la onda A) a nivel mitral, útil para conocer el patrón de llenado diastólico. Se mide desde el plano apical 4 cámaras.
- TIEMPO DE DECELERACIÓN TRICUSPÍDEA E (seg) : intervalo entre el pico de velocidad E y su extrapolación hasta la línea basal (antes de la onda A) a nivel tricuspídeo, útil para conocer el patrón de llenado diastólico. Se mide desde el plano apical 4 cámaras
- E' MITRAL SEPTAL (CM/S): velocidad de llenado ventricular precoz medida mediante Doppler tisular en el plano apical 4 cámaras en la pared septal del anillo mitral. Medida con la modalidad Doppler tisular desde el plano apical 4 cámaras.
- E' MITRAL LATERAL (CM/S): velocidad de llenado ventricular precoz medida mediante

Doppler tisular en el plano apical 4 cámaras en la pared lateral del anillo mitral. Medida con la modalidad Doppler tisular desde el plano apical 4 cámaras.

OTRAS VARIABLES

- PESO DE LA MADRE: se utilizó el peso reflejado por el Servicio de Ginecología y Obstetricia en la historia clínica de la madre como peso al inicio del control de la gestación (en la primera visita). Se expresó en Kilogramos. También se recogió el aumento de peso durante el embarazo.
- ALTURA DE LA MADRE: medida del vértex al talón, obtenida de la historia de la madre en sus primeras visitas durante la gestación al Servicio de Ginecología y Obstetricia.
- BODY MASS INDEX O ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC): según la definición dada anteriormente y obtenida en base al peso y altura obtenidos de la madre.

VARIABLES CUANTITATIVAS DISCRETAS

OTRAS VARIABLES

- EDAD GESTACIONAL: según fecha de última regla. Se expresó en semanas y días (semanas+días)

VARIABLE INDEPENDIENTE PRINCIPAL

VARIABLE CUALITATIVA

- CATCH UP: El crecimiento recuperador o “catch up”, se define como una velocidad de crecimiento mayor que la media para la edad cronológica y sexo durante un periodo definido de tiempo, después de una etapa de inhibición del crecimiento. Se definió como

ganancia en el Z score de peso mayor de 0,67 en el tiempo de duración del seguimiento de los pacientes (un año).

OTRAS VARIABLES INDEPENDIENTES

VARIABLES CUALITATIVAS

- HIPERTENSIÓN ARTERIAL MATERNA: registrar la presencia o no de hipertensión arterial en la madre durante el embarazo, definida como TA > 140/90 mmHg en dos ocasiones separadas al menos por 4 horas. Expresada esta variable como sí/no.
- PREECLAMPSIA: Definida como TA > 140/90 mmHg en dos ocasiones separadas al menos por 4 horas y proteinuria > 300 mg/24 h. Expresada esta variable como sí/no.
- FECUNDACIÓN IN VITRO (FIV): gestación conseguida mediante fecundación in vitro . Expresada esta variable como sí/no.
- DIABETES MATERNA: presencia de dicha patología durante la gestación o anterior a ésta, diagnosticada como tal por el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital. Se expresó esta variable como sí/no.
- PRIMIPARIDAD/PRIMIGESTA: primer parto o embarazo de la madre respectivamente. Se expresó como sí/no
- FUMADORA: fumadora de cualquier cantidad de cigarros de forma habitual durante el embarazo. Se expresó como sí/no.
- CORTICOIDES PRENATALES: maduración del recién nacido antes del parto, con dos dosis de corticoides separadas por un mínimo de 12 horas en el caso de prematuridad menor de 35 semanas. Se expresó como sí/no.
- ALTERACIÓN DOPPLER EN LA ARTERIA UMBILICAL: aparición en algún momento

del seguimiento del embarazo de alguna alteración en el doppler de la arteria umbilical realizado en alguna ecografía. Se expresó como sí/no.

- SEXO DEL RECIÉN NACIDO: expresado como varón/mujer.
- LACTANCIA MATERNA: mantenimiento de lactancia materna durante el seguimiento a los 3-6-9 o 12 meses, con o sin la presencia de otros alimentos. Expresado como sí/no.

5.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los resultados se introdujeron en una base de datos Microsoft Excel. La codificación se realizó para todas aquellas variables que entraban en el análisis como numéricas, en función del tipo.

Las variables dicotómicas de presencia/ausencia de la característica se introdujeron como 1=sí, 0=no. Las variables cualitativas de varias categorías se introdujeron en orden ascendente a partir del 1. Las variables cuantitativas, en su valor numérico.

Dichos resultados se analizaron estadísticamente con el programa SPSS versión 22. Las variables cuantitativas se expresaron en forma de media y desviación estándar, y las variables cualitativas en forma de porcentajes.

Para analizar la asociación entre las variables del estudio se utilizó el test Chi-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher en el caso de que el número de celdas con valores esperados menores de 5 fuera mayor de un 20%. Se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes en la comparación de los valores medios. Las alternativas no paramétricas utilizadas, en el caso de no ser conveniente la utilización de las anteriores, fue la prueba U de Mann-Whitney (para dos grupos) o la prueba H de Kruskal Wallis (para más de dos grupos). Los valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. DATOS PRENATALES Y PERINATALES

6.1.1.COMPLICACIONES DEL EMBARAZO

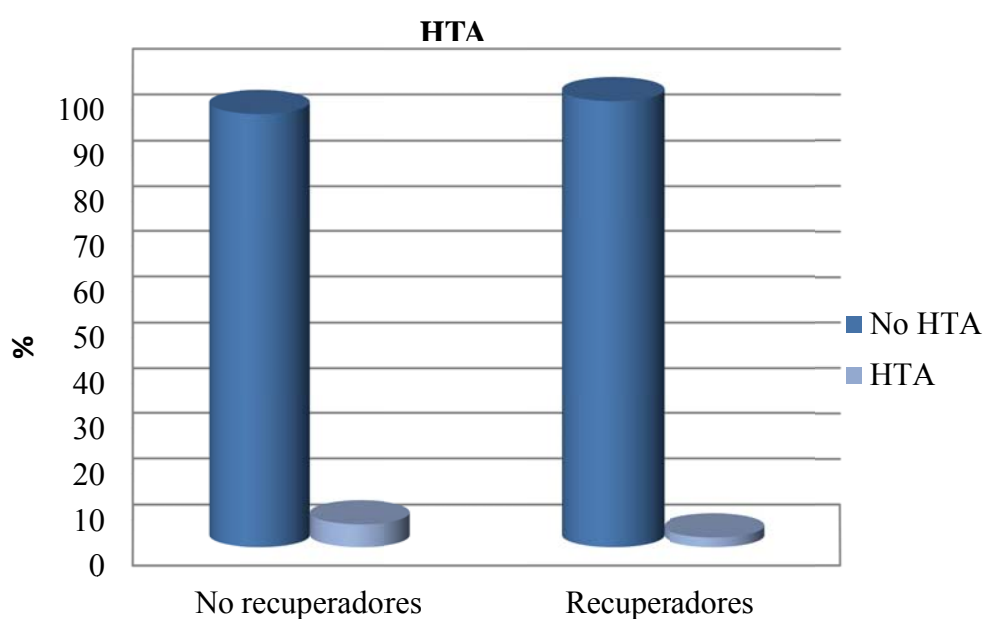
HIPERTENSIÓN ARTERIAL

En el estudio, el 3 % de las madres de los niños CIR habían presentado hipertensión arterial (HTA) o preeclampsia durante el embarazo. A continuación se exponen las cifras obtenidas en relación a la hipertensión y la presencia o ausencia de crecimiento recuperador. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,527$).

Tabla 1. Relación HTA/preeclampsia y crecimiento recuperador

	NO RECUPERADORES	RECUPERADORES
HTA/PREECLAMPSIA	1(5%)	1(2,1%)
NO HTA/PREECLAMPSIA	19(95%)	46(97,9%)
TOTAL	20(100%)	47(100%)

Figura 3. Relación HTA/preeclampsia y crecimiento recuperador



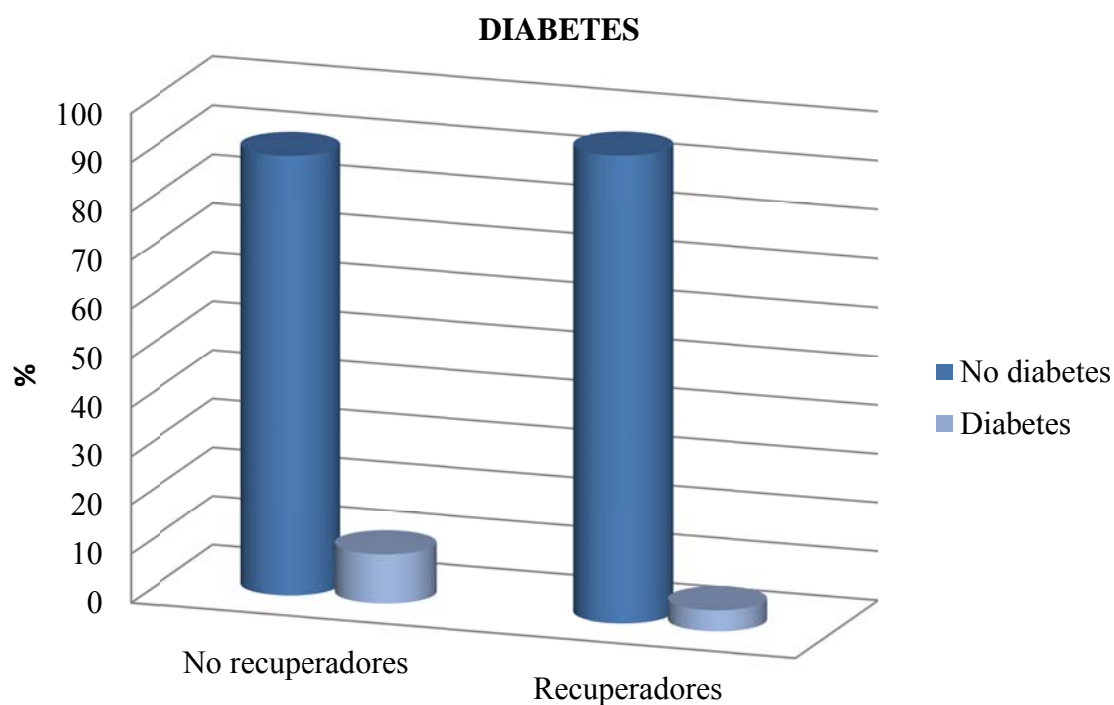
DIABETES

El 6 % de las madres de niños CIR seguidos presentaron diabetes gestacional o bien tenían una diabetes pregestacional. A continuación se exponen las cifras obtenidas en relación a la diabetes materna y la presencia o ausencia de crecimiento recuperador. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,364$).

Tabla 2. Relación diabetes y crecimiento recuperador

	NO RECUPERADORES	RECUPERADORES
DIABETES	2(10%)	2(4,3%)
NO DIABETES	18(90%)	45(95,7%)
TOTAL	20(100%)	47(100%)

Figura 4. Relación diabetes y crecimiento recuperador



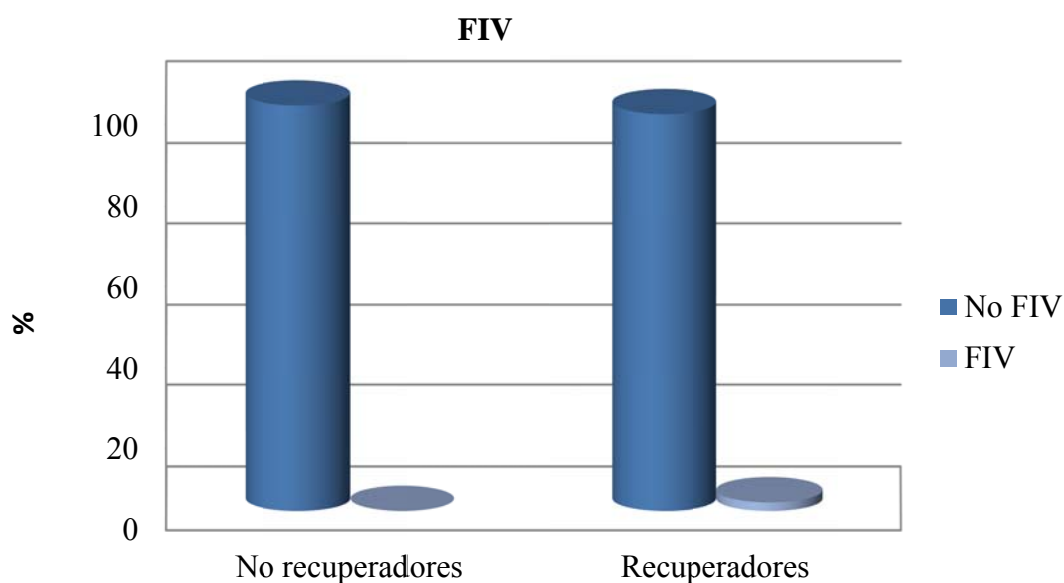
FECUNDACIÓN IN VITRO

El porcentaje de niños CIR que nacieron fruto de una fecundación in vitro (FIV) fue del 1,5%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los CIR que realizaron crecimiento recuperador y los que no ($p=0,511$). Se exponen en la tabla las cifras encontradas en los CIR en relación con la FIV.

Tabla 3. Relación FIV y crecimiento recuperador

	NO RECUPERADORES	RECUPERADORES
FIV	0(0%)	1(2,1%)
NO FIV	20(100%)	46(97,9%)
TOTAL	20(100%)	47(100%)

Figura 5. Relación FIV y crecimiento recuperador



ALTERACIÓN DEL DOPPLER EN LA ARTERIA UMBILICAL

Únicamente dos de los pacientes reclutados tenían alteraciones prenatales en el doppler de la arteria umbilical. Ambos realizaron crecimiento recuperador durante el seguimiento.

PREMATURIDAD Y CORTICOIDES PRENATALES

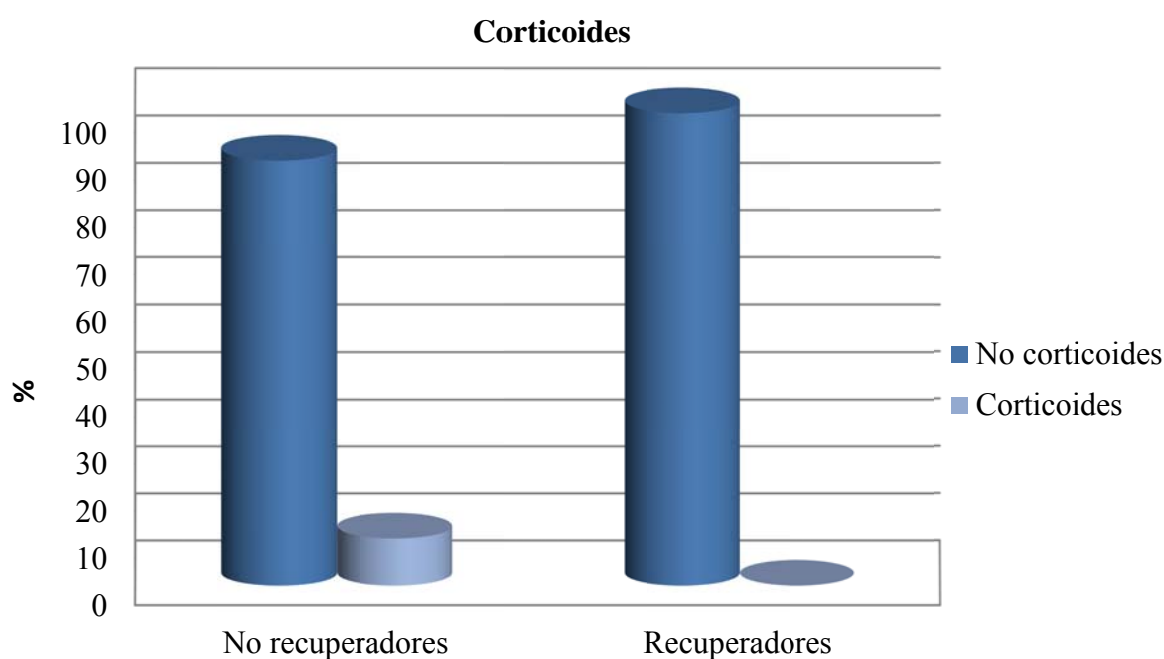
Del total de 125 CIR reclutados en el estudio, 11 niños (el 8,8 %) fueron prematuros. 4 de éstos completaron el seguimiento durante un año (un 5,9%). El rango de edad gestacional de estos niños fue de 32+2 a 36+5 semanas.

Sólo dos de los pacientes reclutados en el estudio (un 3% del total) recibieron corticoides prenatales. Un 10% de los CIR no recuperadores recibieron corticoides prenatales, frente al 0% de los recuperadores, existiendo una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.028$).

Tabla 4. Relación corticoides y crecimiento recuperador

	NO RECUPERADORES	RECUPERADORES
CORTICOIDES	2(10%)	0(0%)
NO CORTICOIDES	18(90%)	47(100%)
TOTAL	20(100%)	47(100%)

Figura 6. Relación corticoides y crecimiento recuperador.



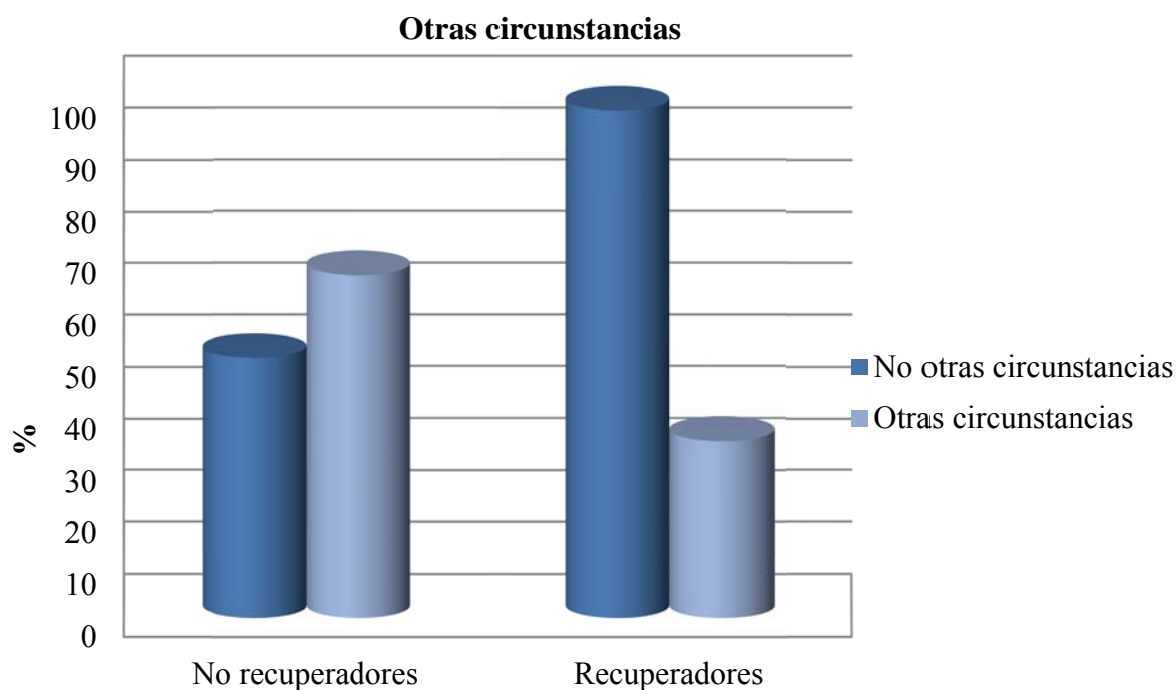
OTRAS CIRCUNSTANCIAS

En el 38,8% de los pacientes del estudio se dieron otras circunstancias durante el embarazo diferentes a las mencionadas con anterioridad y recogidas bajo este epígrafe (gemelaridad, hipo/hipertiroidismo, etc.). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los CIR que realizaron crecimiento recuperador y los que no ($p=0,220$). Se exponen en la tabla las cifras encontradas en este apartado.

Tabla 5. Relación otras circunstancias y crecimiento recuperador

	NO RECUPERADORES	RECUPERADORES
OTRAS CIRCUNSTANCIAS	10(50%)	16(34%)
NO OTRAS CIRCUNSTANCIAS	10(50%)	31(66%)
TOTAL	20(100%)	47(100%)

Figura 7. Relación otras circunstancias y crecimiento recuperador



6.1.2. ANTROPOMETRÍA MATERNA DURANTE EL EMBARAZO

PESO DE LA MADRE

La media del peso de las madres del estudio al final de la gestación fue de 72,64 Kg con una ganancia media de peso durante la gestación de 10,99Kg . Aunque la ganancia máxima de peso de las madres durante el embarazo fue de 18,4Kg, hubo alguna madre que perdió peso durante el mismo.

En la tabla a continuación se resumen las medias de peso de las madres durante la gestación (al inicio de la misma, al final y la ganancia de peso final), diferenciando el grupo de aquéllas cuyos hijos hicieron posteriormente un crecimiento recuperador de las que no. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 6. Relación peso de la madre y crecimiento recuperador

MEDIAS (D.T.)	NO RECUPERADORES	RECUPERADORES	VALOR DE p
PESO INICIO GESTACIÓN (Kg)	57,59 (9,66)	63,59(12,69)	0,24
PESO FIN GESTACIÓN (Kg)	67,85 (9,24)	74,32 (12,72)	0,27
GANANCIA PESO (Kg)	11,79 (10,78)	10,36 (2,55)	0,32

Figura 8. Relación evolución peso de la madre y crecimiento recuperador

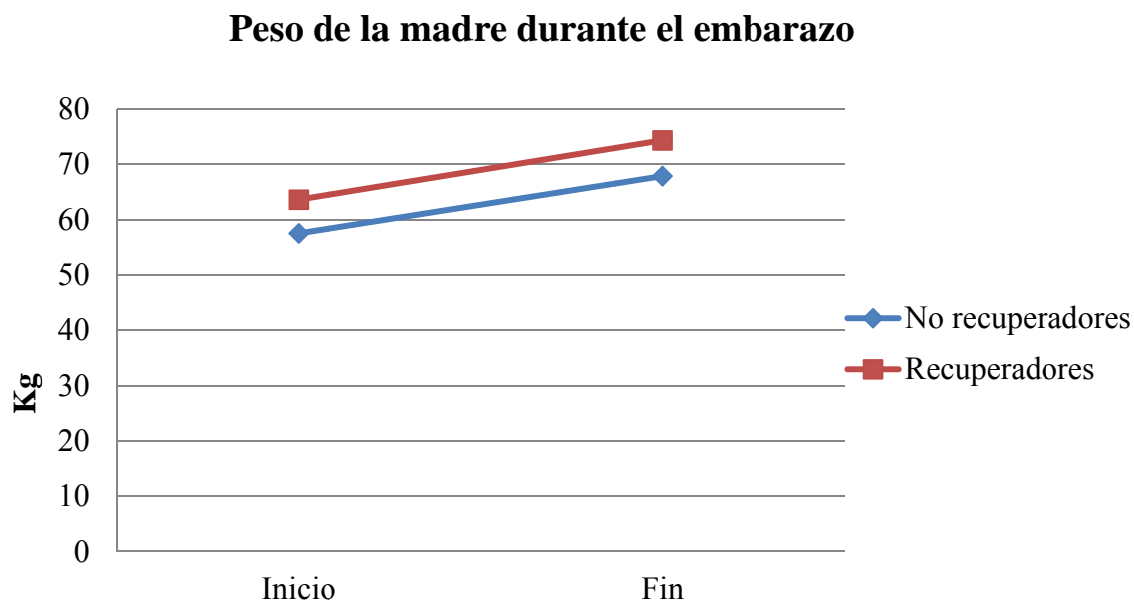
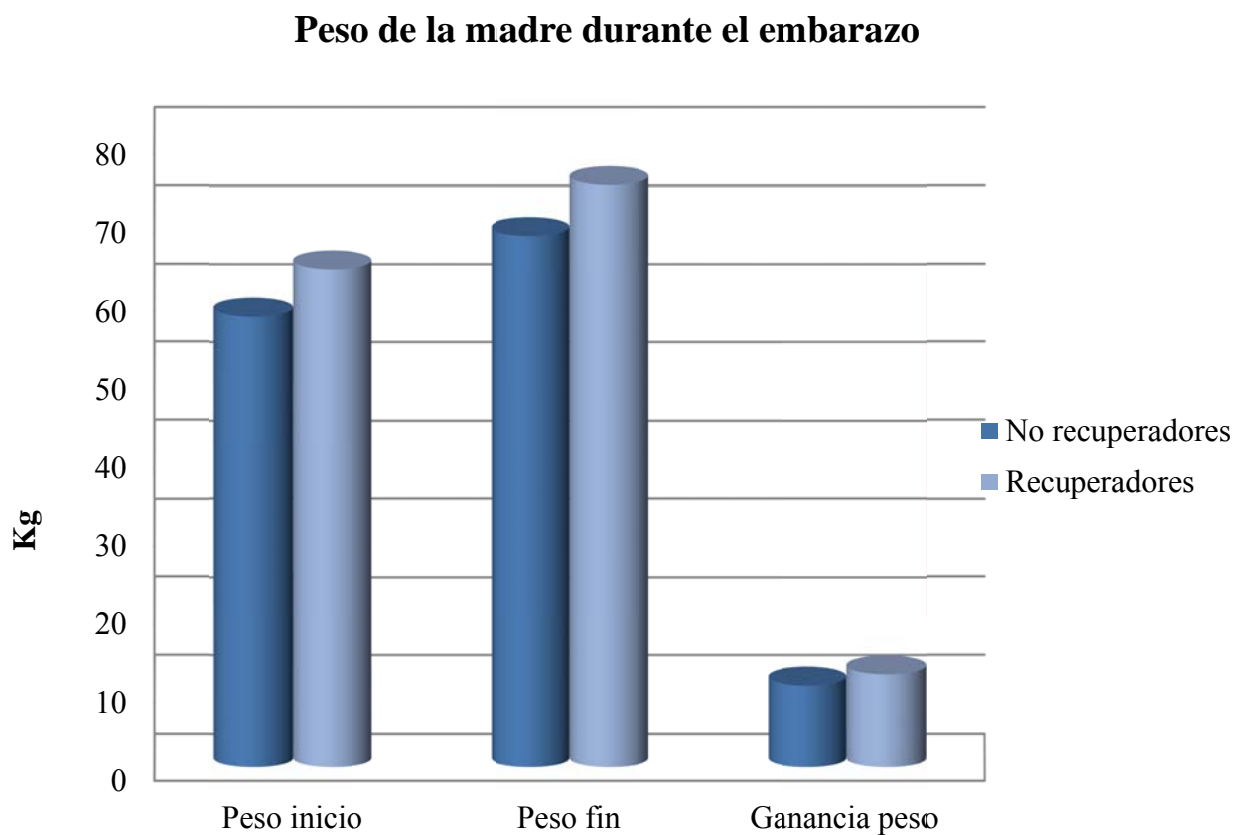


Figura 9. Relación peso durante el embarazo y crecimiento recuperador



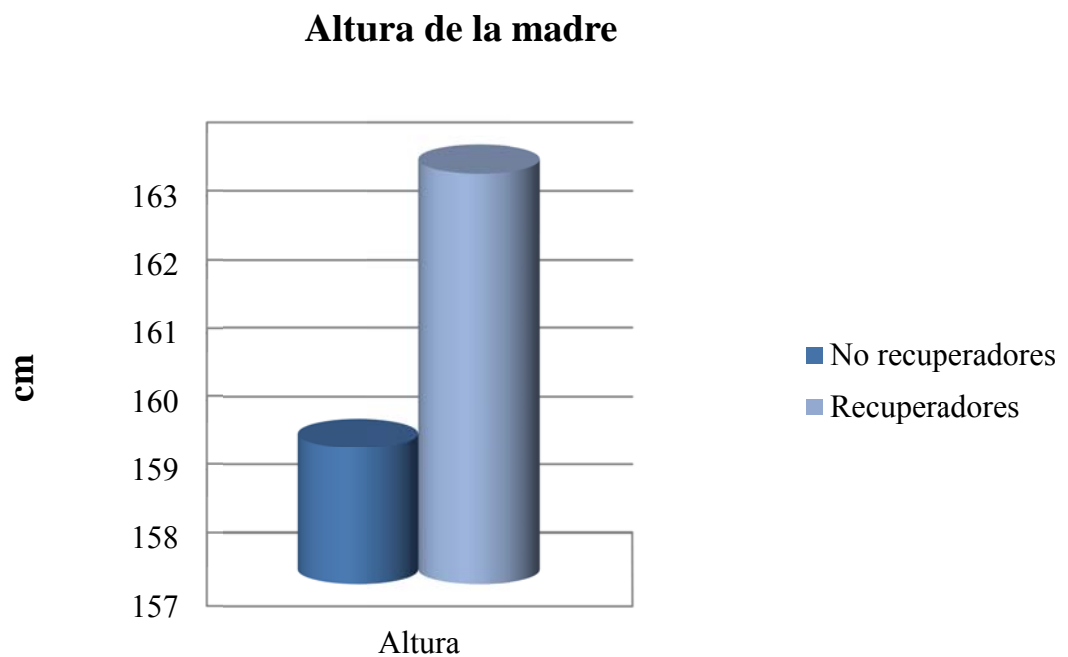
ALTURA DE LA MADRE

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de CIR que hizo el crecimiento recuperador y el que no lo hizo en relación a la altura materna.

Tabla 7. Relación altura de la madre y crecimiento recuperador

MEDIAS (D.T.)	NO RECUPERADORES	RECUPERADORES	VALOR DE p
ALTURA MATERNA (cm)	1,59 (0,06)	1,63 (0,06)	0,89

Figura 10. Relación altura de la madre y crecimiento recuperador



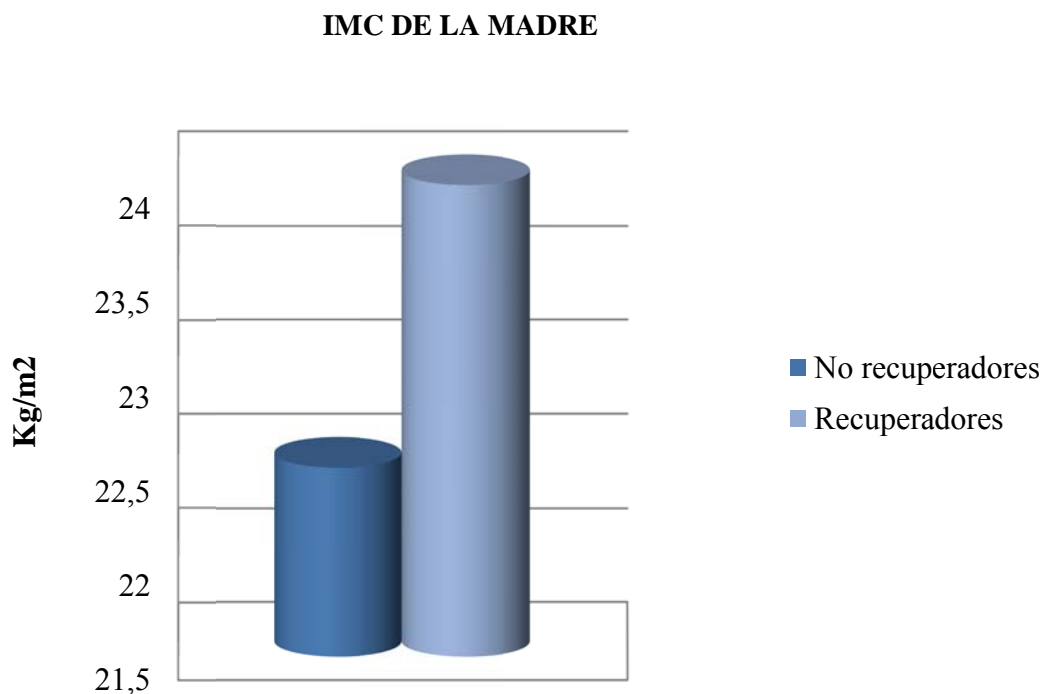
ÍNDICE DE MASA CORPORAL DE LA MADRE

La media del índice de masa corporal (IMC) de las madres del estudio fue de 24,03 Kg/m² (desviación típica de 4,74 Kg/m²), con un rango entre 16,83-38,94 Kg/m². No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el IMC materno entre los dos grupos de CIR estudiados.

Tabla 8. Relación IMC y crecimiento recuperador

MEDIAS (D.T.)	NO RECUPERADORES	RECUPERADORES	VALOR DE p
IMC (Kg/m ²)	22,55 (3,62)	24,00 (4,74)	0,21

Figura 11. Relación IMC y crecimiento recuperador



6.1.3. OTRAS VARIABLES

MATERNAS

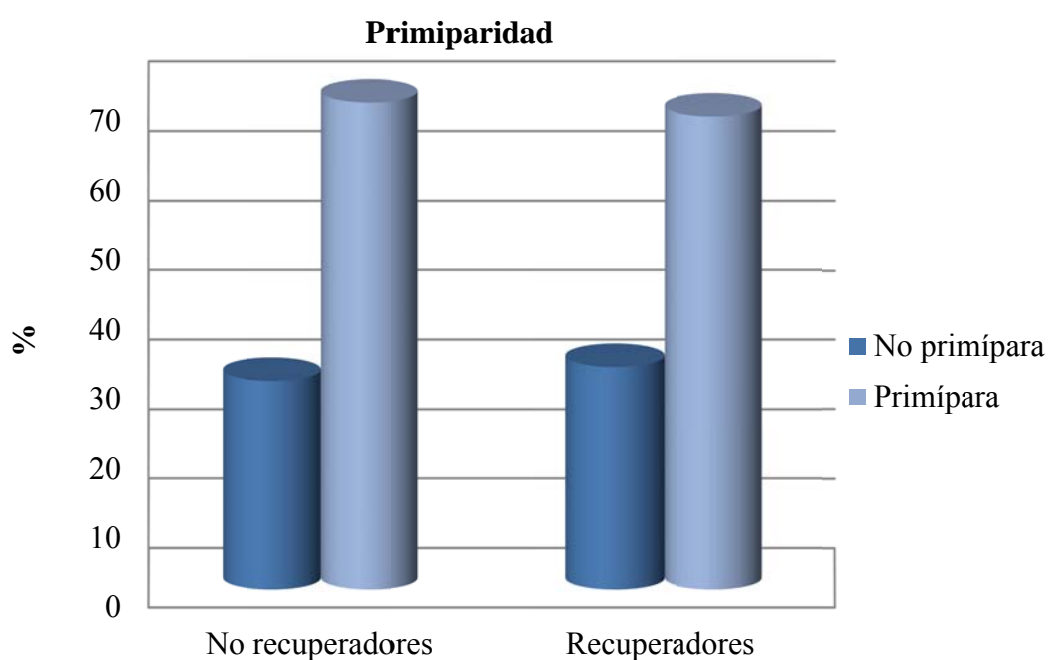
Primiparidad

La mayoría de las madres incluidas en el estudio fueron primíparas (68,6%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los CIR que realizaron crecimiento recuperador y los que no en cuanto a la paridad ($p=0,877$). Se exponen en la tabla a continuación las cifras de ambos grupos.

Tabla 9. Relación primiparidad y crecimiento recuperador

	NO RECUPERADORES	RECUPERADORES
PRIMIPARIDAD	14 (70%)	32 (68,1%)
NO PRIMIPARIDAD	6 (30%)	15 (31,9%)
TOTAL	20(100%)	47(100%)

Figura 12. Relación primiparidad y crecimiento recuperador



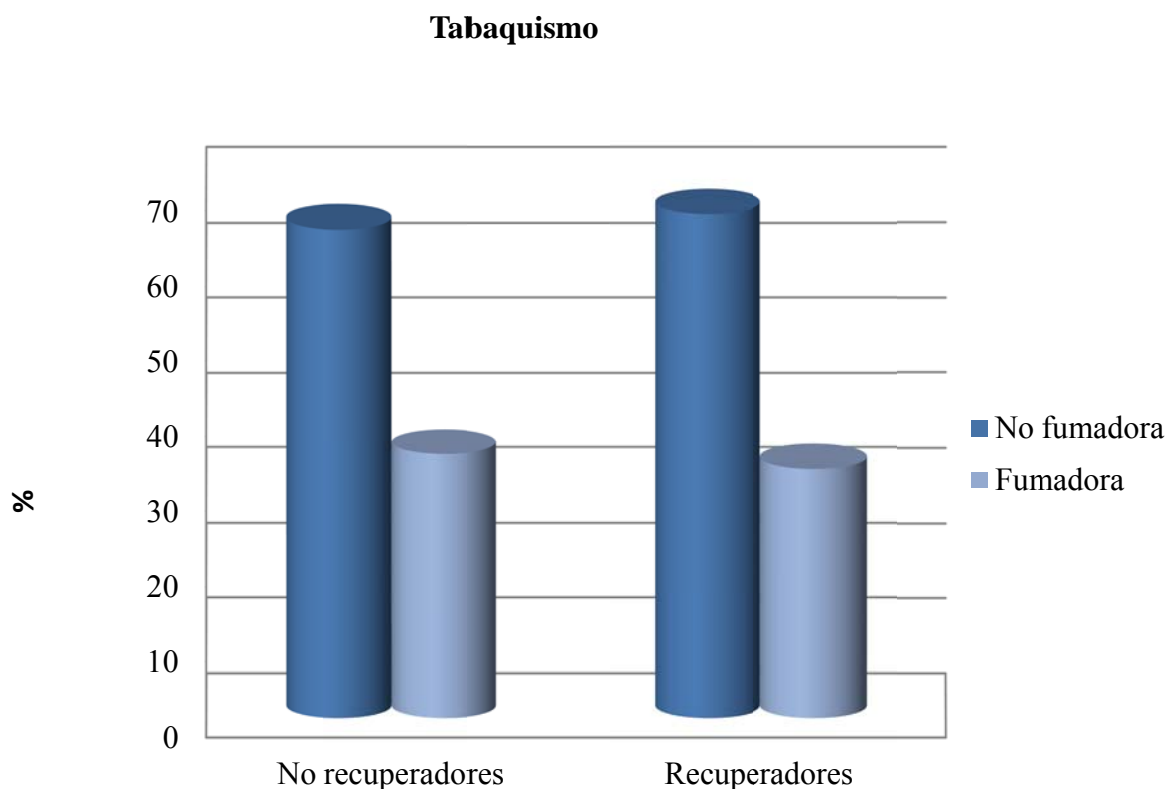
Tabaquismo

El 32,8 % de las madres de los niños CIR eran fumadoras. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los CIR que realizaron crecimiento recuperador y los que no en relación con el consumo de tabaco ($p=0,850$). Se exponen en la tabla las cifras encontradas.

Tabla 10. Relación tabaquismo y crecimiento recuperador

	NO RECUPERADORES	RECUPERADORES
TABAQUISMO	7 (35%)	15 (32%)
NO TABAQUISMO	13 (65%)	32 (68%)
TOTAL	20(100%)	47(100%)

Figura 13. Relación tabaquismo y crecimiento recuperador



DEL RECIÉN NACIDO

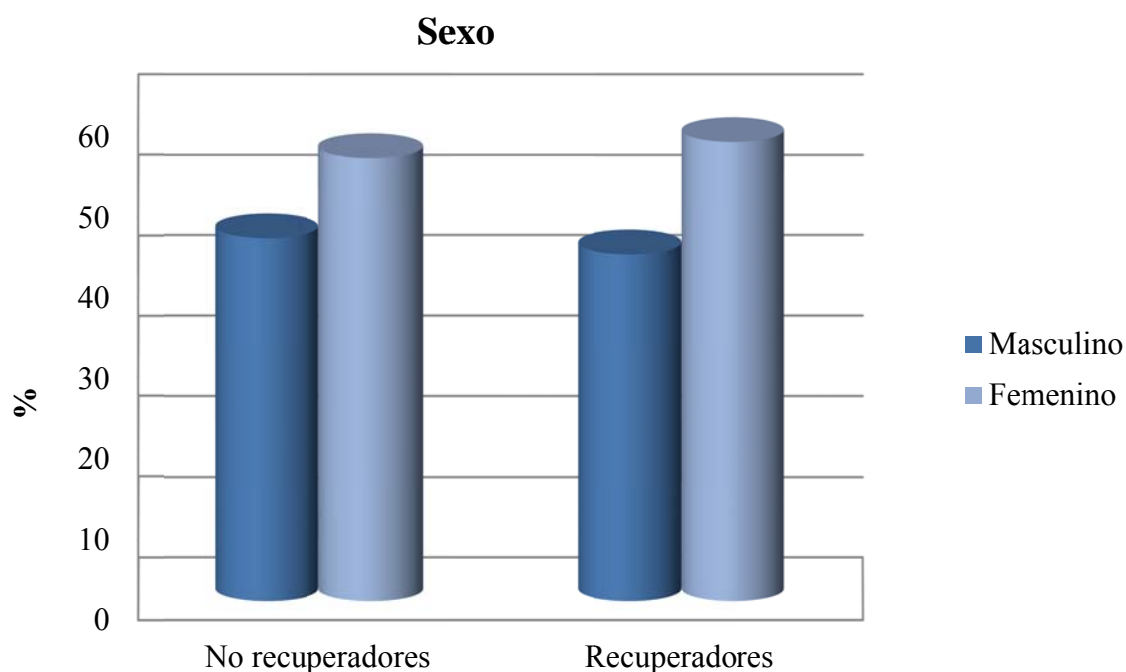
Sexo

La mayoría de los CIR incluidos en el estudio fueron mujeres (56,7%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los CIR que realizaron crecimiento recuperador y los que no en cuanto al sexo ($p=0,877$). Se exponen en la tabla las cifras en relación a esta variable.

Tabla 11. Relación sexo y crecimiento recuperador

	NO RECUPERADORES	RECUPERADORES
MUJERES	11 (55%)	27 (57,4%)
VARONES	9 (45%)	20 (42,6%)
TOTAL	20(100%)	47(100%)

Figura 14. Relación sexo y crecimiento recuperador



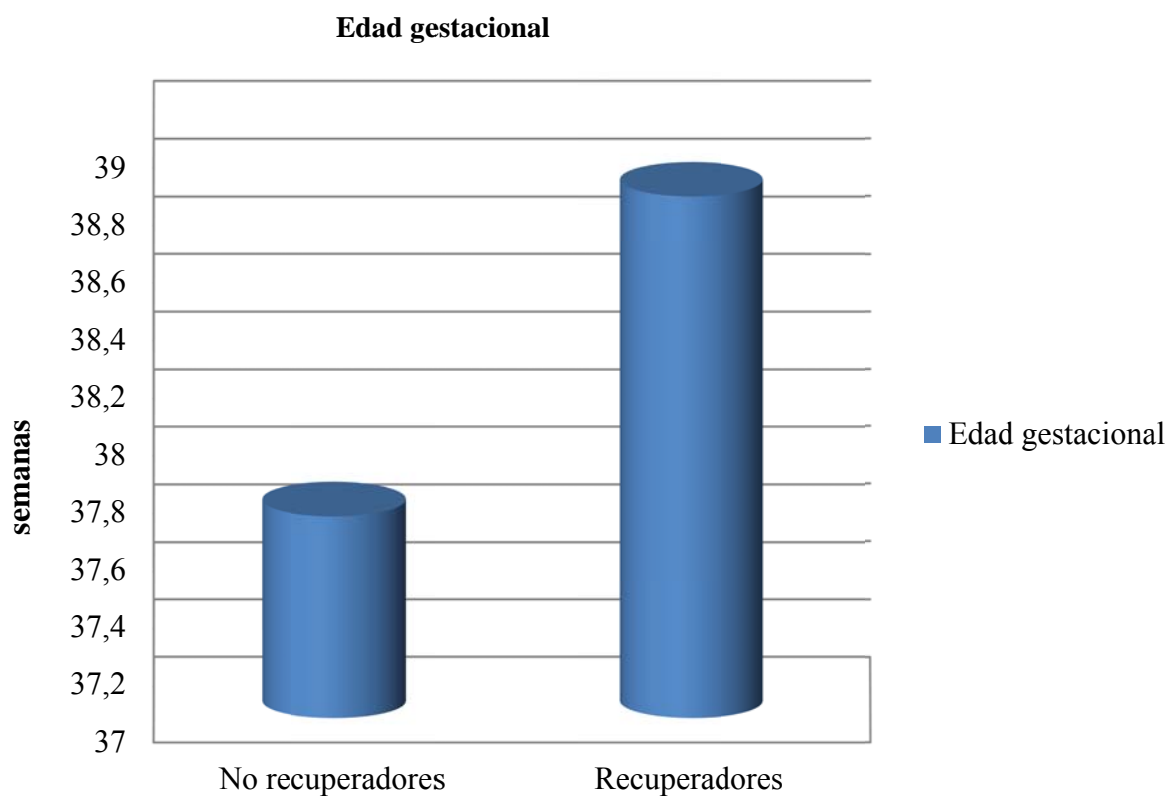
Edad gestacional

La edad gestacional media de los niños del estudio fue de 38,56 semanas (desviación típica 1,76 semanas), con un rango de edades gestacionales comprendidas entre 32 y 42 semanas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los CIR que realizaron crecimiento recuperador y los que no en cuanto a la edad gestacional ($p=0,072$).

Tabla 12. Relación edad gestacional y crecimiento recuperador

MEDIA (D.T.)	NO RECUPERADORES	RECUPERADORES	VALOR DE p
EDAD GESTACIONAL (sem)	37,70 (2,47)	38,81 (1,39)	0,072

Figura 15. Relación edad gestacional y crecimiento recuperador



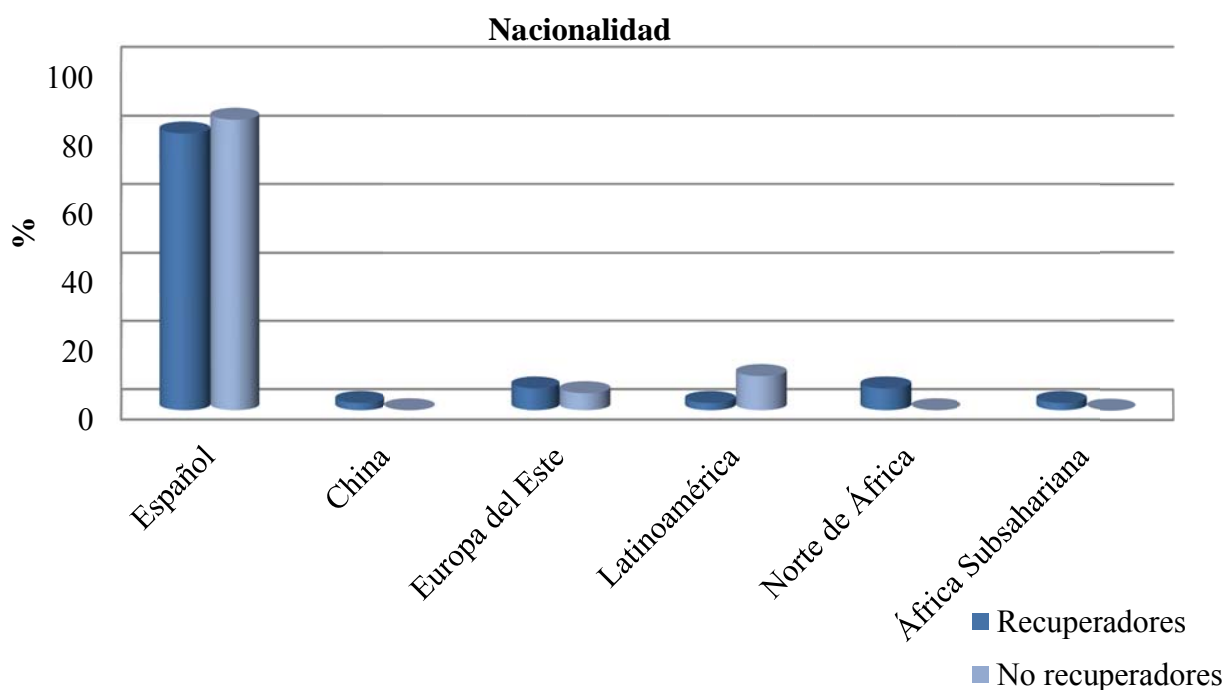
Nacionalidad

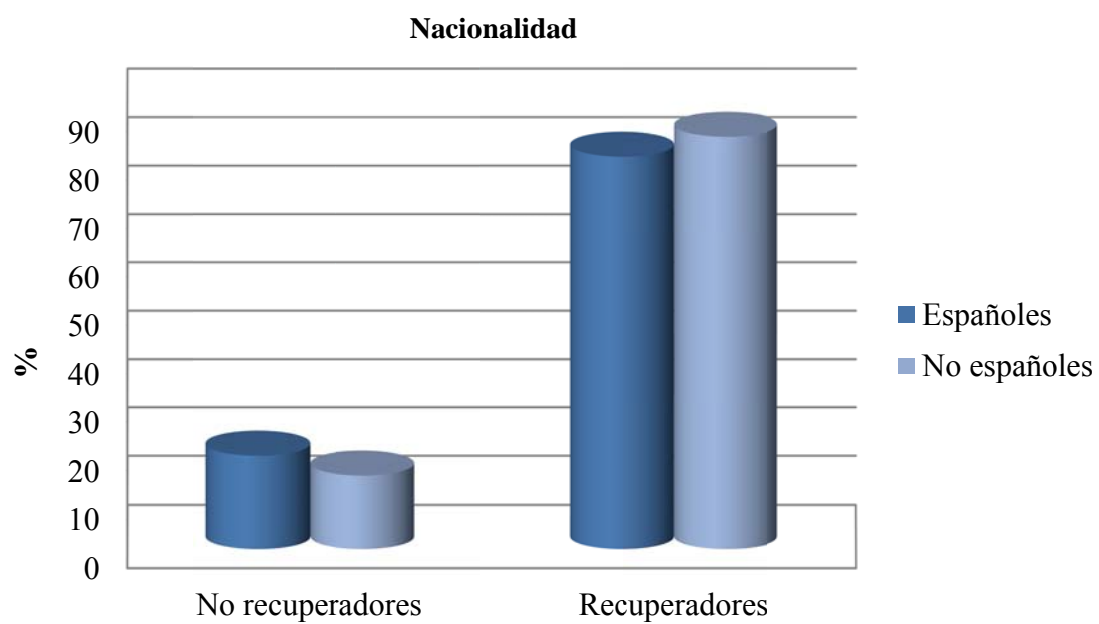
La mayoría de los pacientes reclutados en el estudio fueron hijos de madres españolas, siendo extranjeras el 17,9%. Del grupo de los recuperadores, el 80,9% fueron hijos de madres españolas; entre los que no realizaron crecimiento recuperador, las españolas supusieron un 85%, sin haber diferencias estadísticamente significativas. Los niños fueron estratificados en varios grupos según la procedencia de sus madres; dichos grupos se reflejan en la tabla a continuación:

Tabla 13. Relación nacionalidad y crecimiento recuperador

	España	China	Europa del Este	Latinoamérica	Norte de África	África subsahariana
NO RECUPERADORES	17(85%)	0(0%)	1(5%)	2(10%)	0(0%)	0(0%)
RECUPERADORES	38(80,9%)	1(2,1%)	3(6,4%)	1(2,1%)	3(6,4%)	1(2,1%)

Figuras 16 y 17. Relación nacionalidad y crecimiento recuperador





6.2. DATOS DE ANTROPOMETRÍA EN EL PRIMER AÑO DE VIDA

6.2.1. PESO

El peso medio al nacimiento de los niños CIR que se incluyeron en el estudio fue de 2,55Kg (desviación típica 0,34Kg), con un rango que osciló entre 1,30 y 2,99Kg.

La mayoría de los niños del estudio (71,64%) presentaron un percentil de peso al nacimiento entre tres y diez, mientras el resto estaba en un peso al nacimiento por debajo del percentil tres.

Se resumen en la tabla a continuación las medias de peso (al nacimiento, 3,6, 9 y 12 meses) de los CIR que realizaron crecimiento recuperador y la de aquéllos que no lo realizaron durante el primer año: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 14. Relación peso del RN y crecimiento recuperador

MEDIAS (D.T.)	NO RECUPERADORES	RECUPERADORES	VALOR DE p
PESO NACIMIENTO(Kg)	2,43 (0,44)	2,56 (0,27)	0,23
PESO 3 MESES (Kg)	4,91 (0,60)	5,65 (0,54)	0,86
PESO 6 MESES (Kg)	6,48 (0,62)	7,49 (0,76)	0,28
PESO 9MESES (Kg)	7,45 (0,88)	8,32 (1,57)	0,72
PESO 12MESES (Kg)	8,07 (0,96)	9,39 (0,79)	0,42

6.2.2. LONGITUD

La longitud media al nacimiento fue de 46,70 cm (desviación típica 2,5 cm), con un rango entre 38 y 52 cm.

Se resumen en la tabla a continuación las medias de longitud de los CIR que realizaron crecimiento recuperador y la de aquéllos que no lo realizaron durante el primer año (al

nacimiento, 3,6, 9 y 12 meses): no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 15. Relación longitud del RN y crecimiento recuperador

MEDIAS (D.T.)	NO RECUPERADORES	RECUPERADORES	VALOR DE p
LONGITUD NACIMIENTO(cm)	45,22 (2,58)	47,29 (0,21)	0,49
LONGITUD 3 MESES (cm)	57,26 (2,35)	59,26 (2,35)	0,75
LONGITUD 6 MESES (cm)	64,28 (2,82)	66,34 (3,20)	0,41
LONGITUD 9MESES (cm)	68,05 (3,6)	71,82 (2,80)	0,60
LONGITUD 12MESES (cm)	72,84 (3,65)	75,07 (2,98)	0,44

6.2.3. PERÍMETRO CEFÁLICO

La media del perímetro cefálico al nacimiento de los niños reclutados en el estudio fue de 32,81 cm (desviación típica 1,48cm), con rango entre 28 y 36 cm.

Se resumen en la tabla a continuación las medias de perímetro cefálico (al nacimiento, 3,6, 9 y 12 meses) de los CIR que realizaron crecimiento recuperador y la de aquéllos que no lo realizaron durante el primer año: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 16. Relación PC del RN y crecimiento recuperador

MEDIAS (D.T.)	NO RECUPERADORES	RECUPERADORES	VALOR DE p
PERÍMETRO CEFÁLICO NACIMIENTO (cm)	32,27 (1,63)	33,13(1,44)	0,79
PERÍMETRO CEFÁLICO 3 MESES (cm)	39,16(1,37)	39,89(1,32)	0,89
PERÍMETRO CEFÁLICO 6 MESES (cm)	42,22(1,30)	43,20(1,37)	0,91
PERÍMETRO CEFÁLICO 9MESES (cm)	44,19(1,54)	44,94(1,46)	0,70
PERÍMETRO CEFÁLICO 12MESES (cm)	45,17(1,36)	36,53(4,02)	0,43

6.2.4. ÍNDICE DE MASA CORPORAL

El índice de masa corporal medio al nacimiento de los niños reclutados fue de 11,74 kg/m² (desviación típica de 1,59 kg/m²), con rango entre 8,69 y 25,39 kg/m².

Se resumen en la tabla a continuación las medias del IMC (al nacimiento, 3,6, 9 y 12 meses) de los CIR que realizaron crecimiento recuperador y la de aquéllos que no lo realizaron durante el primer año: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 17. Relación IMC del RN y crecimiento recuperador

MEDIAS (D.T.)	NO RECUPERADORES	RECUPERADORES	VALOR DE p
IMC NACIMIENTO (Kg/m ²)	11,80(1,33)	11,40(0,99)	0,23
IMC 3 MESES (Kg/m ²)	14,92(1,11)	16,14(1,20)	0,68
IMC 6 MESES (Kg/m ²)	15,67(0,96)	16,98(1,42)	0,20
IMC 9 MESES (Kg/m ²)	16,11(1,69)	16,60(1,09)	0,11
IMC 12 MESES (Kg/m ²)	15,18(1,09)	16,75(1,23)	0,62

6.2.5. EVOLUCIÓN DEL CRECIMIENTO

CRECIMIENTO RECUPERADOR

En el estudio se observó que la mayoría (un 70%) de los CIR que fueron incluidos realizaron un crecimiento recuperador durante el seguimiento en ese primer año de vida. La mayoría de los que consiguieron este crecimiento recuperador lo hicieron en los primeros tres meses (87%), mientras que el 13% restante lo realizaron entre los 6 meses (el 9%) y los 9 meses de edad (el 4%). Por lo tanto, todos los que hicieron crecimiento recuperador lo consiguieron antes de los 9 meses de vida.

Figura 18. Comparativa entre recuperadores y no recuperadores.

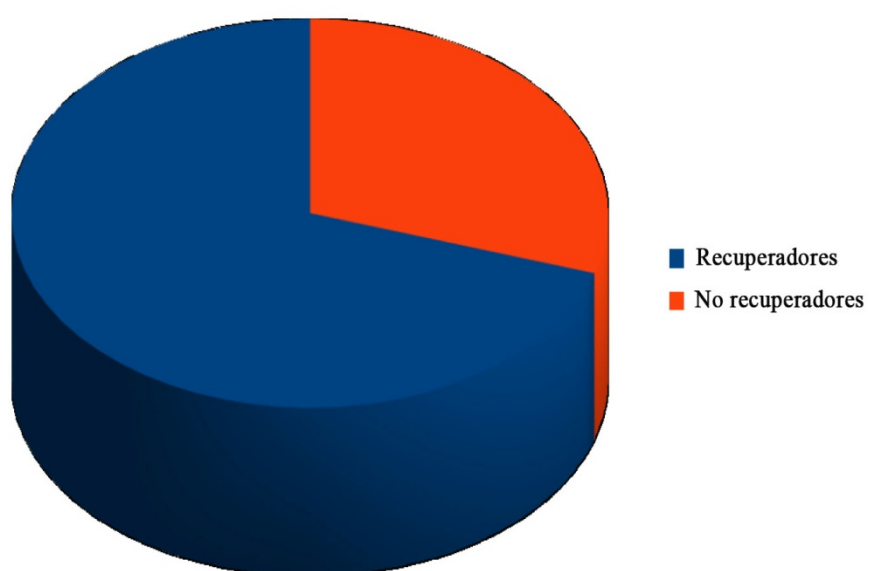
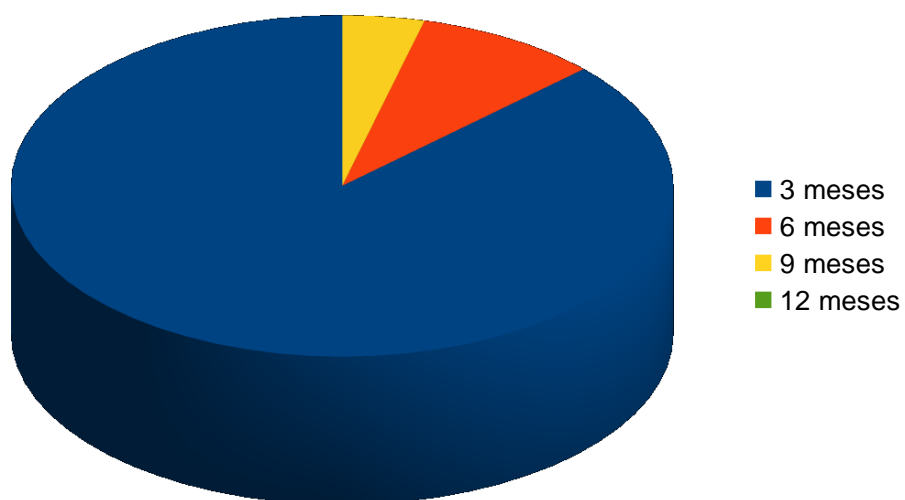


Figura 19. Momento en el que se consigue crecimiento recuperador



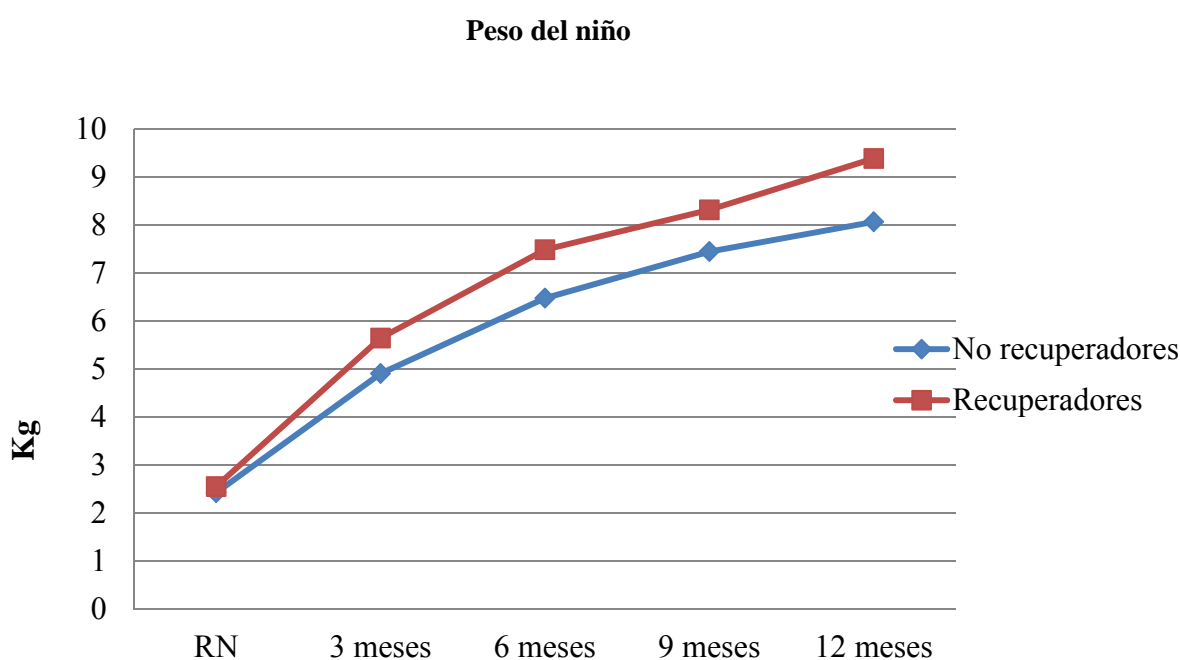
EVOLUCIÓN GLOBAL DE LA ANTROPOMETRÍA

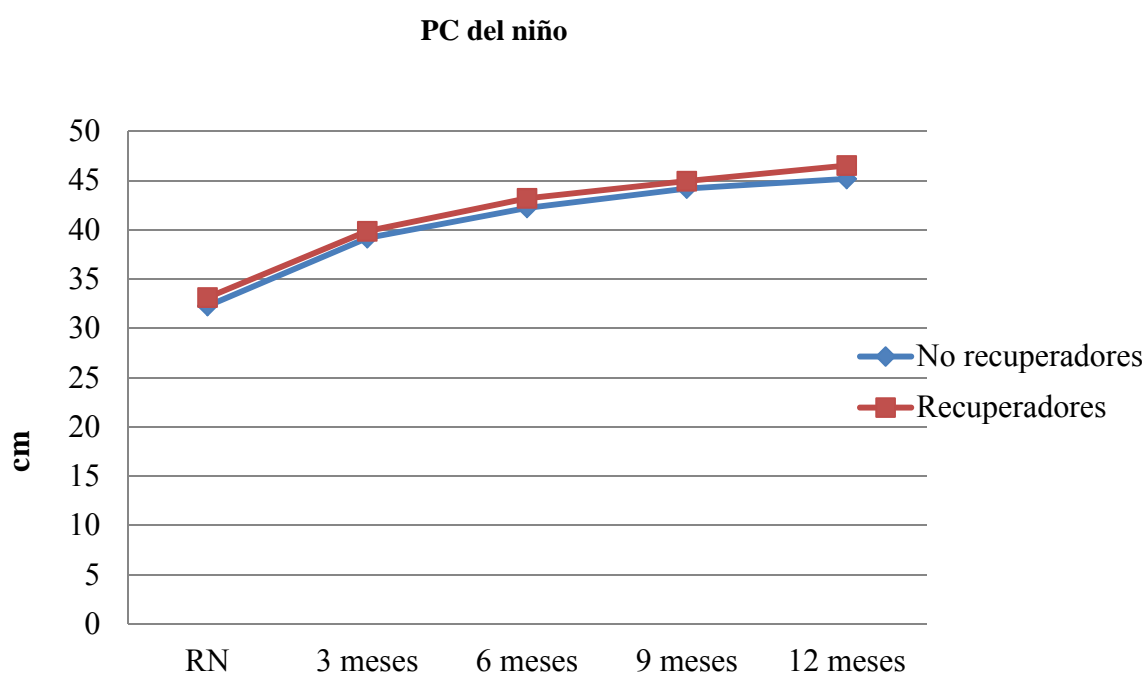
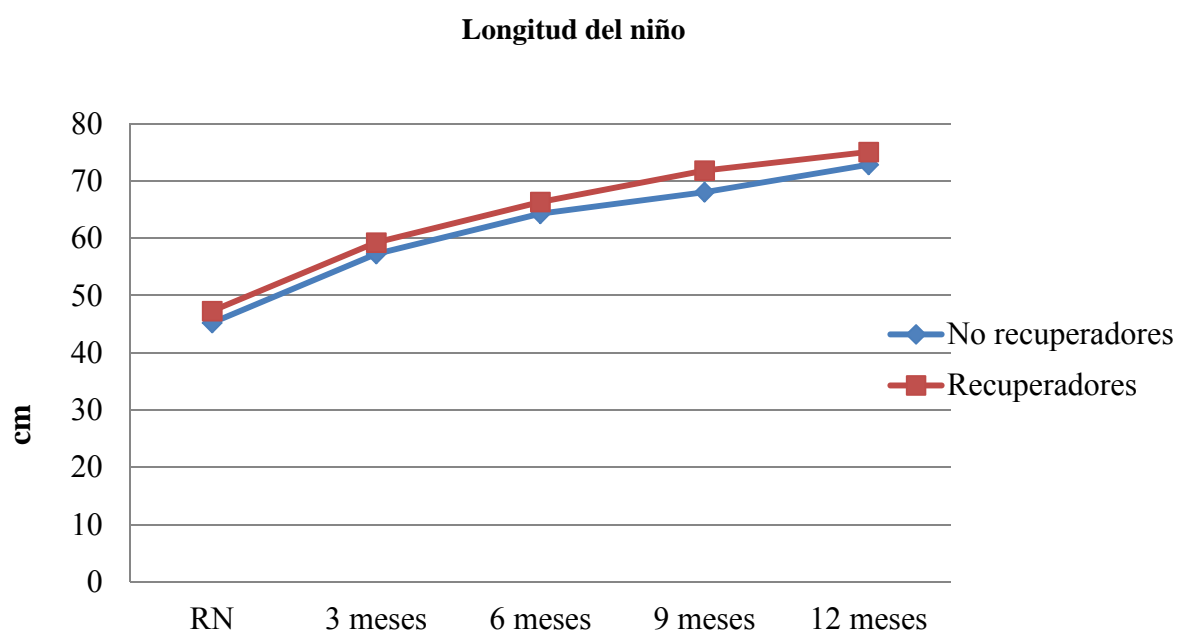
Al valorar las curvas de peso en ambos grupos, se puede observar que la curva de peso de los niños que hacen crecimiento recuperador durante el seguimiento está por encima de la de los que no lo realizan, partiendo ambos grupos de niños de una media similar de peso (2,43Kg en el grupo no recuperador y 2,56Kg en los recuperadores). La diferencia entre ambos grupos al final del seguimiento del estudio fue de más de un kilo trescientos gramos (9,39 Kg en un grupo frente a 8,07 Kg el de los no recuperadores).

La evolución tanto de longitud como del perímetro cefálico a lo largo del primer año de vida de los niños estudiados fue ascendente y en curvas prácticamente paralelas como se puede observar en las gráficas a continuación.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niños que recuperadores y los no recuperadores en la evolución del peso, longitud ni perímetro cefálico.

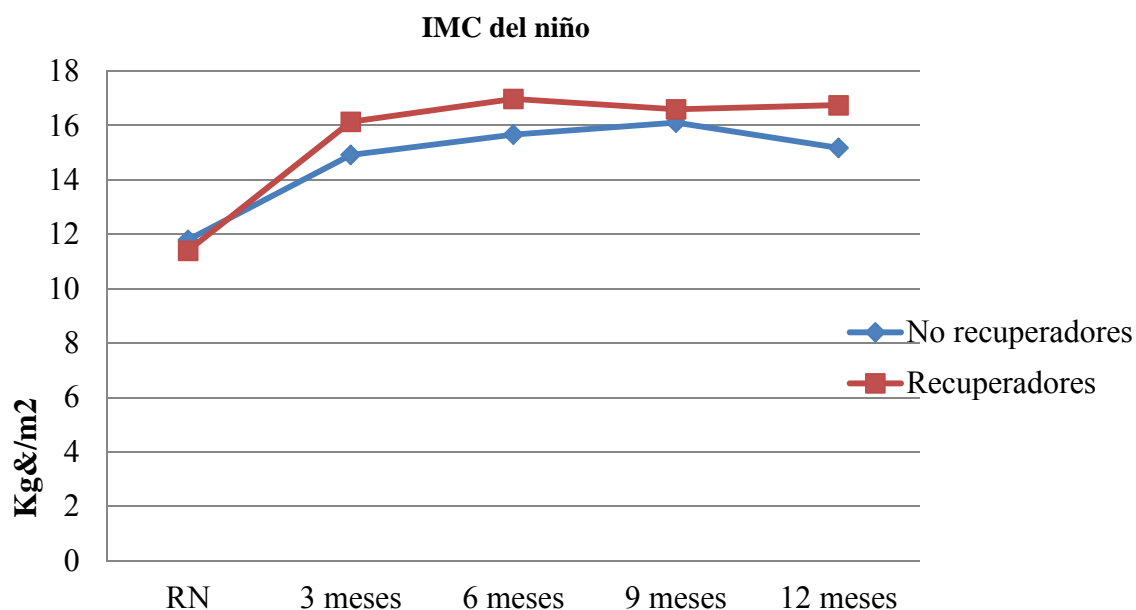
Figuras 20, 21 y 22. Evolución de peso, longitud y PC según el crecimiento recuperador





Las curvas del índice de masa corporal en el grupo recuperador y el de los no recuperadores fueron también prácticamente paralelas, con un salto inicial en el paso de la antropometría neonatal a los tres meses, y prácticamente estable a partir de estos tres meses de vida.

Figura 23. Evolución del índice de masa corporal y crecimiento recuperador



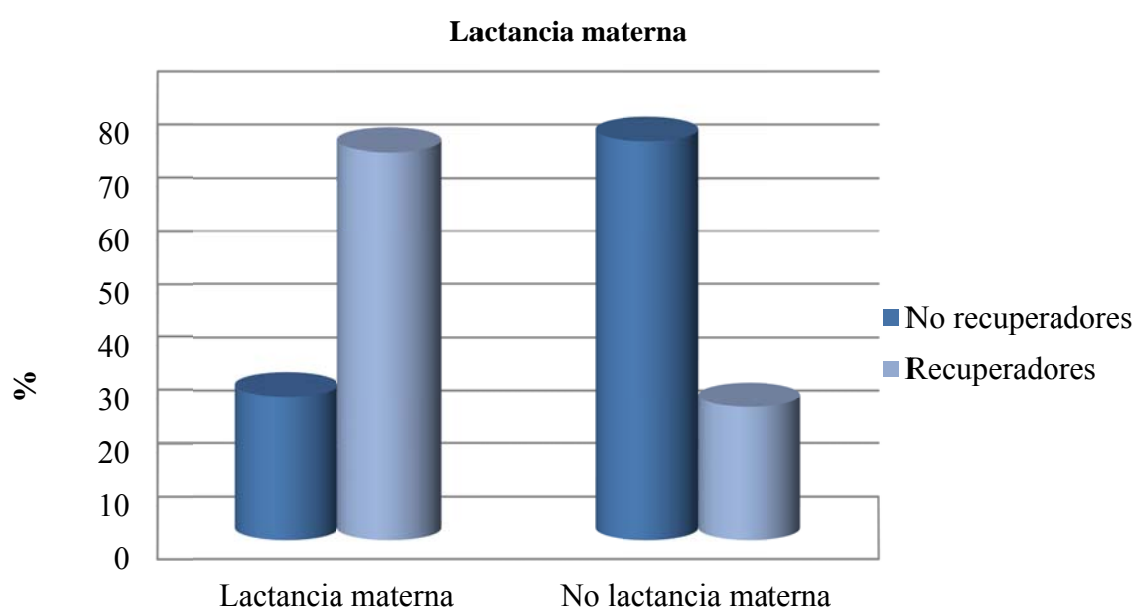
Si se divide a los niños reclutados en el estudio en dos grupos, se puede hablar por un lado del grupo de los CIR severos (con un percentil de peso al nacimiento menor de 3) y por otro lado, del resto de los CIR o CIR leves-moderados (percentil entre 3 a 10). En el estudio se puede observar que la mayoría de estos niños, en ambos grupos, llegan a hacer un crecimiento recuperador en el primer año de vida: un 89% de niños con CIR severo frente a un 62,5% de niños con CIR leve-moderado, con una diferencia cercana a la significación estadística ($p=0,06$).

6.3. DATOS DE LACTANCIA MATERNA

El inicio de la lactancia materna en los niños CIR incluidos en el estudio se hizo en el 70 % de los casos. El 85% de no recuperadores recibieron lactancia materna (con una media de 4,06 meses) frente al 97,9% de los recuperadores (con una media de 4,07 meses), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

La mayoría de los niños que se alimentaron con lactancia materna (73%) realizaron un crecimiento recuperador frente al 27% de los que no realizaron dicho crecimiento. Por otro lado, entre los que se alimentaron desde un inicio con fórmula artificial, la mayoría no consiguieron un crecimiento recuperador (75%) frente al 25% que sí lo consiguieron. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas pero sí cercanas a la significación estadística ($p=0,076$).

Figura 24. Relación entre lactancia materna y crecimiento recuperador



De entre los que recibieron lactancia materna, la mayoría la recibieron durante más de tres meses, tanto en el grupo con un crecimiento recuperador el primer año de vida como en aquél sin dicho crecimiento. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en esta variable analizada.

Tabla 18. Relación lactancia materna y crecimiento recuperador

	NO RECUPERADORES	RECUPERADORES
LM 3 meses o menos	8(40%)	14 (30,4%)
LM mayor de 3 meses	12(60%)	32 (69,6%)
TOTAL	20(100%)	46(100%)

6.4. DATOS ANALÍTICOS EN EL PRIMER AÑO DE VIDA

6.4.1. PERFIL GLUCÉMICO

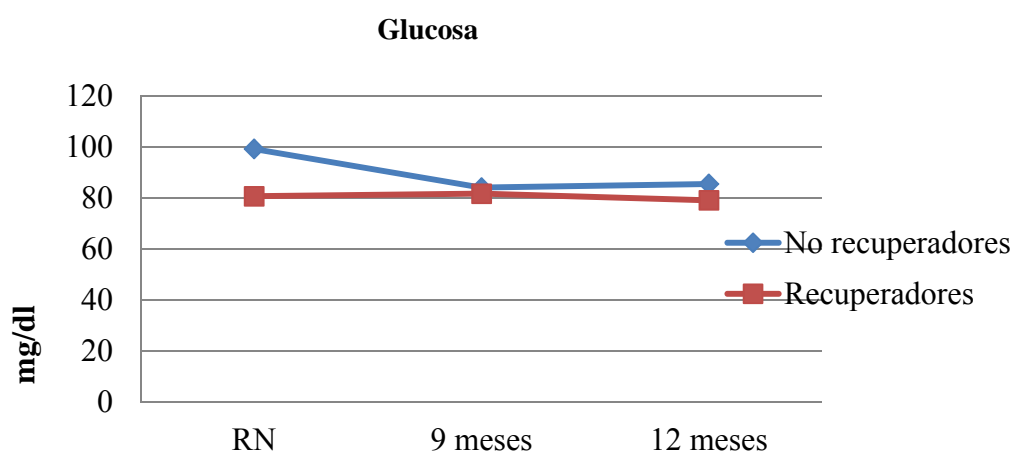
En el cordón umbilical, la glucemia media encontrada en los niños que fueron incluidos en el estudio fue de 86,21 mg/dl (desviación típica 21,71mg/dl), con un rango entre 53 y 153 mg/dl . La glucosa media en la sangre del cordón umbilical de los niños que realizaron un crecimiento recuperador fue de 80,72 mg/dl y la de los que no consiguieron este crecimiento fue de 99,23 mg/dl, con una diferencia estadísticamente significativa.

A los 9 y a los 12 meses, las medias de glucosa encontradas en ambos grupos no tenían una diferencia estadísticamente significativa, de manera que éstas fueron las siguientes.

Tabla 19. Relación perfil glucémico y crecimiento recuperador

MEDIAS (D.T.)	NO RECUPERADORES	RECUPERADORES	VALOR DE p
Glucosa al nacimiento (mg/dl)	99,23 (26,63)	80,72 (15,38)	0.03
Glucosa 9 meses (mg/dl)	84,08 (9,06)	82,70(9,72)	0.46
Glucosa 12 meses (mg/dl)	85,50 (31,80)	79,10 (7,06)	0.54

Figura 25. Perfil glucémico y crecimiento recuperador



6.4.2. PERFIL DE GRASAS

COLESTEROL

Colesterol total

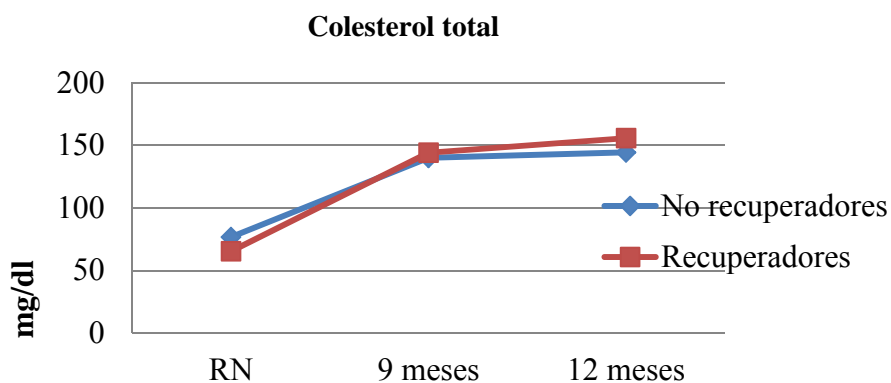
En el cordón umbilical, la cifra media de colesterol total encontrada en los niños que fueron incluidos en el estudio fue de 67,11 mg/dl (desviación típica 18,79mg/dl), con rango entre 31 y 133 mg/dl.

Al nacimiento, 9 y 12 meses, las medias de colesterol total encontradas en ambos grupos no tuvieron una diferencia estadísticamente significativa tampoco, y éstas fueron las siguientes.

Tabla 20. Relación colesterol total y crecimiento recuperador

MEDIAS (D.T.)	NO RECUPERADORES	RECUPERADORES	VALOR DE p
Colesterol total al nacimiento (mg/dl)	76,69 (29,84)	65,36 (17,44)	0,21
Colesterol total 9 meses (mg/dl)	140,00 (25,56)	144,13 (24,89)	0,62
Colesterol total 12 meses (mg/dl)	144,33 (34,36)	155,78 (21,09)	0,38

Figura 26. Relación colesterol total y crecimiento recuperador



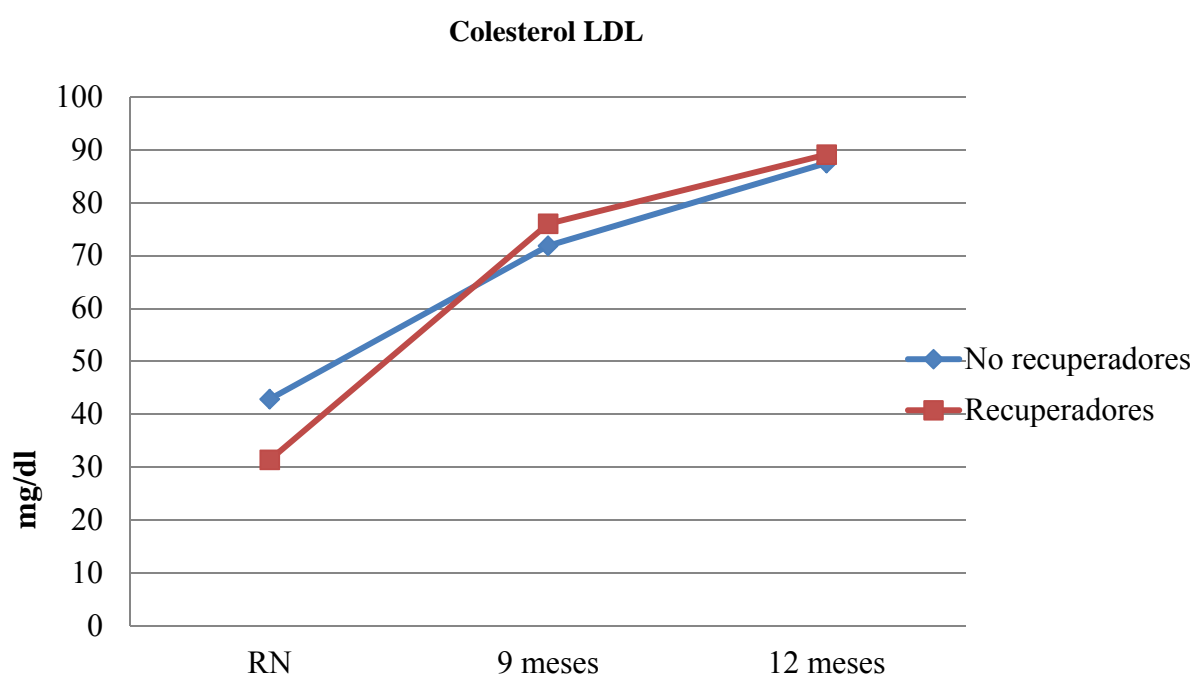
Colesterol LDL

La cifra media del colesterol LDL al nacimiento (en la sangre de cordón) fue de 33,46 mg/dl (desviación típica 13,68 mg/dl). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos comparados (recuperadores/no recuperadores) en las cifras de LDL al nacimiento, 9 meses ni a los 12 meses de vida. Dichas cifras se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 21. Relación colesterol LDL y crecimiento recuperador

MEDIAS (D.T.)	NO RECUPERADORES	RECUPERADORES	VALOR DE p
Colesterol LDL al nacimiento (mg/dl)	42,84 (23,48)	31,36 (11,81)	0,11
Colesterol LDL 9 meses (mg/dl)	71,85 (29,40)	76,00 (21,44)	0,61
Colesterol LDL 12 meses (mg/dl)	87,50 (32,48)	89,10 (29,40)	0,89

Figura 27. Relación colesterol LDL y crecimiento recuperador



Colesterol HDL

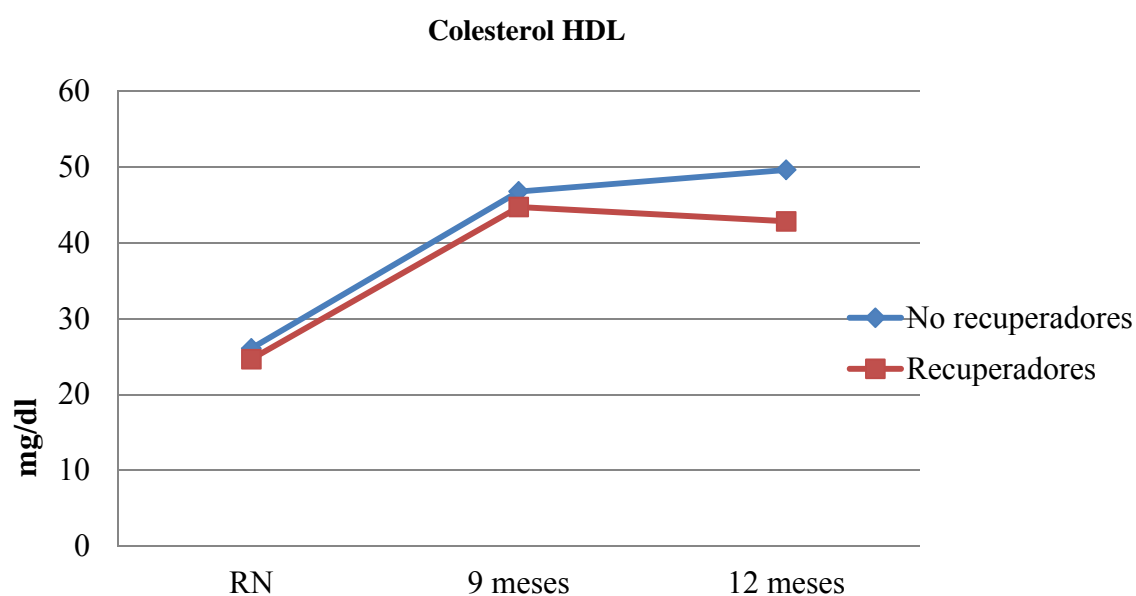
La cifra media en sangre de cordón del colesterol HDL al nacimiento fue de 25,00 mg/dl (desviación típica 8,52 mg/dl). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos comparados (recuperadores/no recuperadores) en las cifras de colesterol HDL al nacimiento, 9 meses ni a los 12 meses de vida.

Las cifras de colesterol HDL de ambos grupos a lo largo del seguimiento se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 22. Relación colesterol HDL y crecimiento recuperador

MEDIAS (D.T.)	NO RECUPERADORES	RECUPERADORES	VALOR DE p
Colesterol HDL al nacimiento (mg/dl)	26,08 (8.93)	24,67 (9.00)	0,63
Colesterol HDL 9 meses (mg/dl)	46,77 (15.38)	44,73 (13.14)	0,66
Colesterol HDL 12 meses (mg/dl)	49.62 (24.70)	42.84 (10.10)	0,47

Figura 28. Relación colesterol HDL y crecimiento recuperador



TRIGLICÉRIDOS

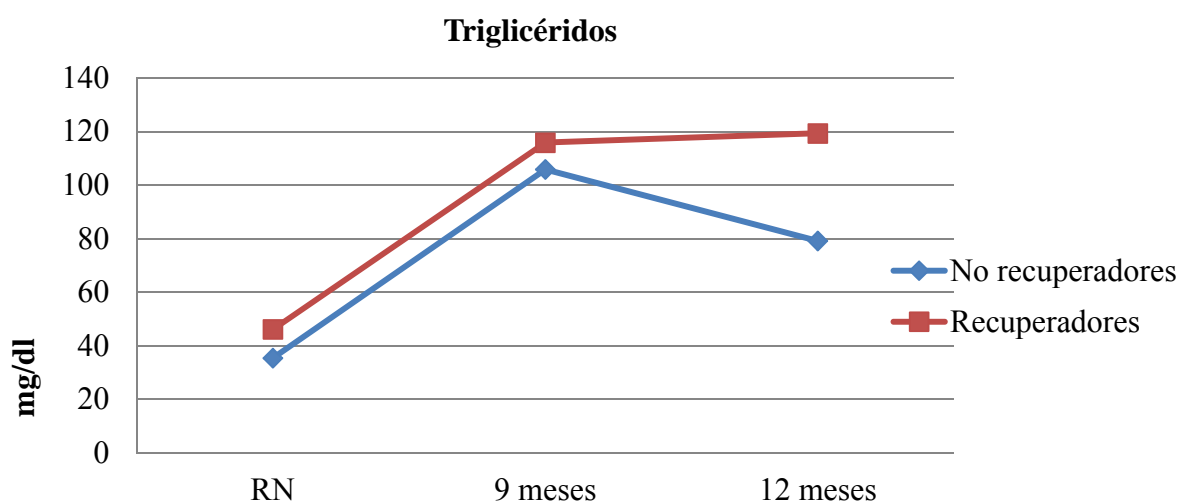
En el cordón umbilical, la cifra media de triglicéridos totales encontrada en los niños que fueron incluidos en el estudio fue de 43,19 mg/dl (desviación típica 21,34 mg/dl), con un rango entre 7 y 123 mg/dl.

Las cifras de triglicéridos totales de ambos grupos a lo largo del seguimiento se resumen en la tabla a continuación. Se puede observar que existe una diferencia estadísticamente significativa en las cifras de triglicéridos a los 12 meses entre el grupo con crecimiento recuperador y el de los niños que no lo presentaron.

Tabla 23. Relación triglicéridos y crecimiento recuperador

MEDIAS (D.T.)	NO RECUPERADORES	RECUPERADORES	VALOR DE p
Triglicéridos al nacimiento (mg/dl)	35,38 (18,05)	46,11 (24,59)	0,16
Triglicéridos 9 meses (mg/dl)	105,85 (86,37)	115,87 (77,09)	0,71
Triglicéridos 12 meses (mg/dl)	79,11 (21,54)	119,31 (70,20)	0,03

Figura 29. Relación triglicéridos y crecimiento recuperador



6.4.3 HORMONAS Y FACTORES DE CRECIMIENTO

INSULINA Y HOMA

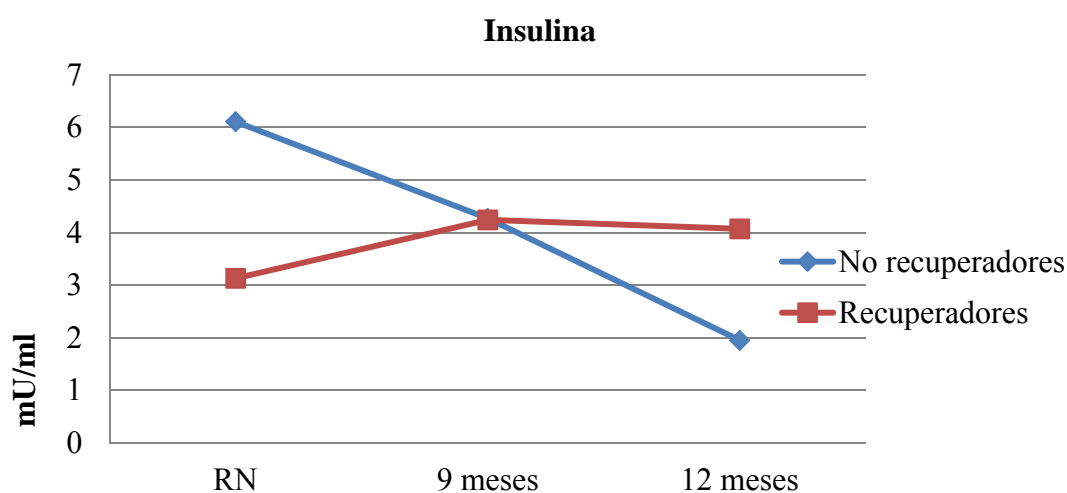
Insulina

En el estudio, la media encontrada de insulina en el cordón umbilical fue de de 3,43 mU/ml (desviación típica 6,17 mU/ml), con rango entre 0,12 y 41,89 mU/ml. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las cifras de insulina durante el seguimiento entre el grupo con crecimiento recuperador y aquél sin dicho crecimiento. A continuación, las medias de insulina durante el estudio.

Tabla 24. Relación insulina y crecimiento recuperador

MEDIAS (D.T.)	NO RECUPERADORES	RECUPERADORES	VALOR DE p
INSULINA al nacimiento (mU/ml)	6,11 (11.13)	3,13 (4.31)	0,36
INSULINA 9 meses (mU/ml)	4,27 (3.91)	4,24 (4.54)	0,56
INSULINA 12 meses (mU/ml)	1,95 (0.70)	4,07 (4.80)	0,23

Figura 30. Relación insulina y crecimiento recuperador



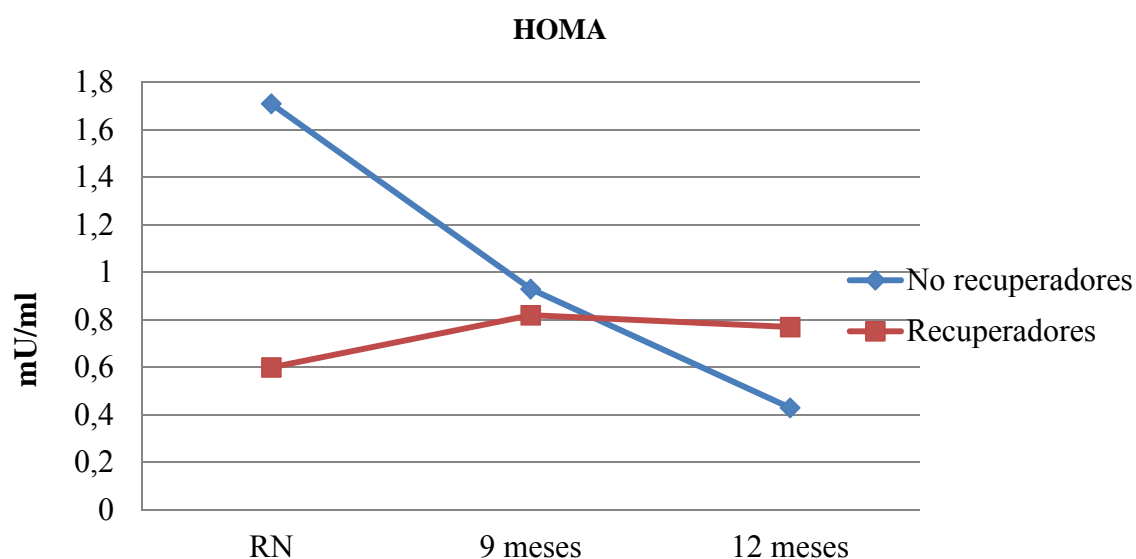
HOMA

La media del HOMA hallada en la sangre del cordón en los niños incluidos en el estudio fue de 0,82 (desviación típica de 1,89). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos comparados a lo largo del seguimiento en el primer año de vida. Se representan en la tabla a continuación las medias de ambos grupos.

Tabla 25. Relación HOMA y crecimiento recuperador

MEDIAS (D.T.)	NO RECUPERADORES	RECUPERADORES	VALOR DE p
HOMA al nacimiento	1,71 (3,43)	0,60 (0,76)	0,27
HOMA 9 meses	0,93 (0,94)	0,82 (0,62)	0,56
HOMA 12 meses	0,43 (0,18)	0,77 (0,80)	0,25

Figura 31. Relación HOMA y crecimiento recuperador



FACTORES DE CRECIMIENTO

IGF-1

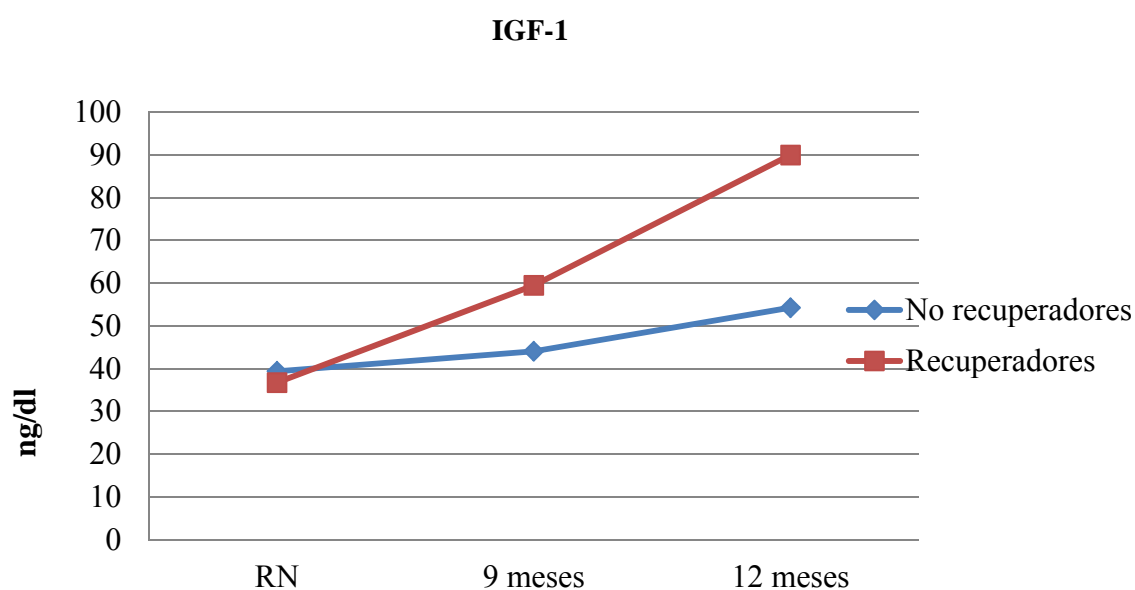
La cifra media de IGF-1 en sangre de cordón fue de 37,07 ng/dl (desviación típica 19,06mg/dl).

Al nacimiento, 9 y 12 meses, las medias IGF-1 encontradas en ambos grupos no tuvieron una diferencia estadísticamente significativa, y éstas fueron las siguientes.

Tabla 26. Relación IGF-1 y crecimiento recuperador

MEDIAS (D.T.)	NO RECUPERADORES	RECUPERADORES	VALOR DE p
IGF-1 al nacimiento (ng/dl)	39,38 (14,09)	36,74 (21,78)	0,69
IGF-1 9 meses (ng/dl)	44,06 (13,77)	59,47 (56,57)	0,34
IGF-1 12 meses (ng/dl)	54,25 (29,15)	89,97 (107,40)	0,37

Figura 32. Relación IGF-1 y crecimiento recuperador



IGF-BP3

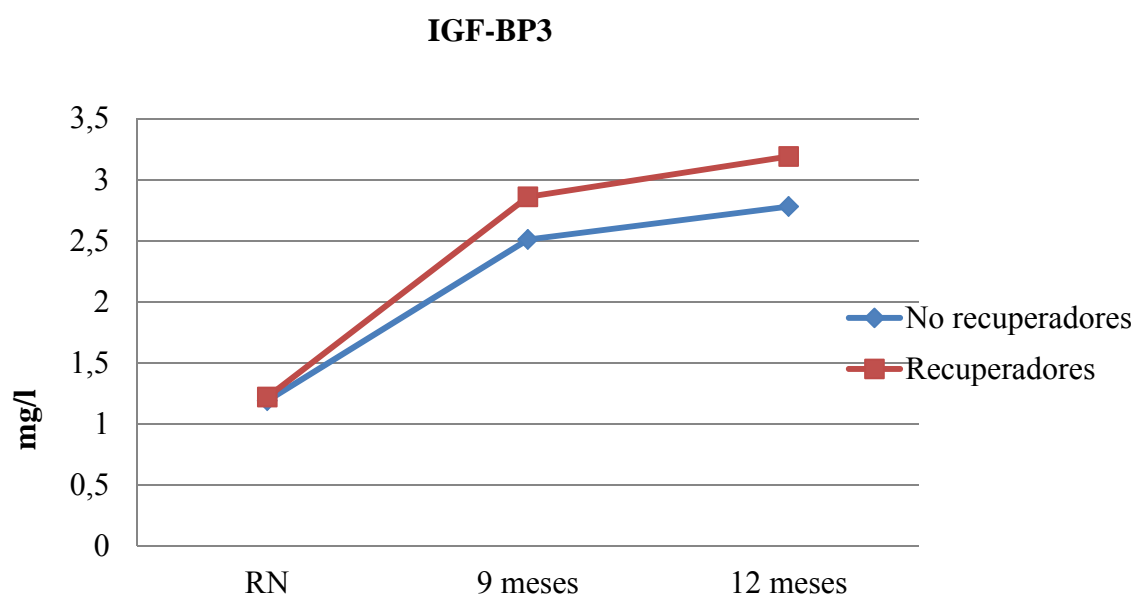
La cifra media de IGF-BP3 en sangre de cordón fue de 1,22 mg/l (desviación típica 0,30 mg/l).

Al nacimiento, 9 y 12 meses, las medias IGF-BP3 encontradas en ambos grupos no tuvieron una diferencia estadísticamente significativa, y éstas fueron las siguientes.

Tabla 27. Relación IGF-BP3 y crecimiento recuperador

MEDIAS (D.T.)	NO RECUPERADORES	RECUPERADORES	VALOR DE p
IGF-BP3 al nacimiento (mg/l)	1,20 (0,38)	1,22 (0,33)	0,85
IGF-BP3 9 meses (mg/l)	2,51 (0,54)	2,86 (0,52)	0,49
IGF-BP3 12 meses (mg/l)	2,78 (0,56)	3,19 (0,69)	0,42

Figura 33. Relación IGF-BP3 y crecimiento recuperador



6.5.-DATOS CARDIOVASCULARES EN EL PRIMER AÑO DE VIDA

6.5.1. TENSIÓN ARTERIAL

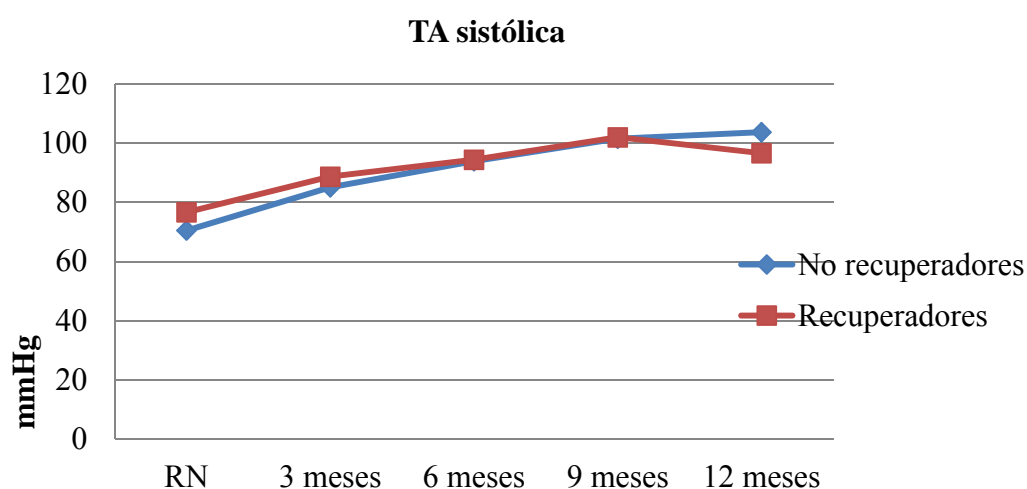
TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA

La tensión arterial sistólica media en el estudio fue de 74,75 mmHg (desviación típica 8,23 mmHg), con un rango entre 53 y 95 mmHg. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la tensión sistólica entre ambos grupos (recuperadores/no recuperadores) a lo largo del seguimiento durante el primer año de vida salvo al nacimiento, momento en el que la tensión arterial sistólica fue significativamente mayor en el grupo que hizo catch up. Las tensiones arteriales sistólicas medias se reflejan a continuación.

Tabla 28. Relación TAS y crecimiento recuperador

MEDIAS (D.T.)	NO RECUPERADORES	RECUPERADORES	VALOR DE p
TAS nacimiento	70,50 (7,65)	76,66 (7,71)	0,004
TAS 3 meses	85,11 (15,79)	88,70 (16,53)	0,434
TAS 6 meses	93,92 (18,59)	94,42 (14,06)	0,920
TAS 9 meses	101,54 (19,84)	102,00 (18,59)	0,946
TAS 12 meses	103,71 (8,06)	96,63 (14,33)	0,232

Figura 34. Relación TAS y crecimiento recuperador



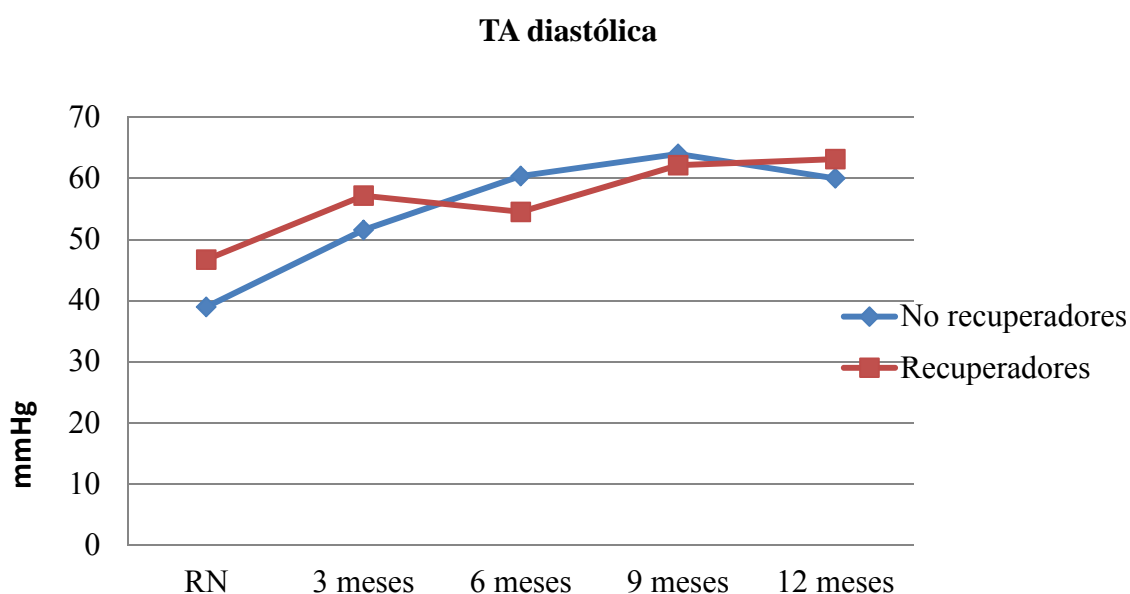
TENSIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA

En el estudio, la tensión arterial diastólica media fue de 44,31 mmHg (desviación típica 8,27 mmHg), con rango entre 25 y 65 mmHg. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la tensión diastólica entre el grupo con crecimiento recuperador y el grupo sin dicho crecimiento a lo largo del seguimiento durante el primer año de vida salvo al nacimiento, momento en el que la tensión arterial diastólica fue significativamente mayor en el grupo catch up. Las tensiones arteriales diastólicas medias se reflejan a continuación.

Tabla 29. Relación TAD y crecimiento recuperador

MEDIAS (D.T.)	NO RECUPERADORES	RECUPERADORES	VALOR DE p
TAD nacimiento	38,95 (8,38)	46,70 (8,25)	0,001
TAD 3 meses	51,55 (12,00)	57,18 (12,79)	0,115
TAD 6 meses	60,38 (11,41)	54,51 (10,06)	0,090
TAD 9 meses	64,00 (19,69)	62,14 (10,99)	0,774
TAD 12 meses	60,00 (11,10)	63,15 (10,25)	0,502

Figura 35. Relación TAD y crecimiento recuperador



6.5.2. DATOS DE MORFOLOGÍA CARDIACA

SEPTO Y PARED POSTERIOR

Las medidas del septo interventricular y la pared posterior cardiaca encontradas durante la valoración cardiológica realizada tanto a los 9 meses como a los 12 meses de vida se reflejan en la tabla expuesta a continuación, junto con la desviación típica correspondiente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables entre ambos grupos de comparación (recuperadores/no recuperadores).

Tabla 30. Relación septo/pared posterior y crecimiento recuperador

MEDIAS (D.T.)	NO RECUPERADORES	RECUPERADORES	VALOR DE p
Septo IV (mm) 9 meses	3,78(0,70)	3,96 (0,65)	0,424
Septo IV (mm)12 meses	3,81 (0,40)	3,94 (0,76)	0,628
Pared posterior (mm) 9 meses	4,00 (0,71)	3,92 (0,78)	0,774
Pared posterior (mm) 12 meses	3,91 (0,94)	4,02(0,76)	0,710

Figura 36. Relación septo y crecimiento recuperador

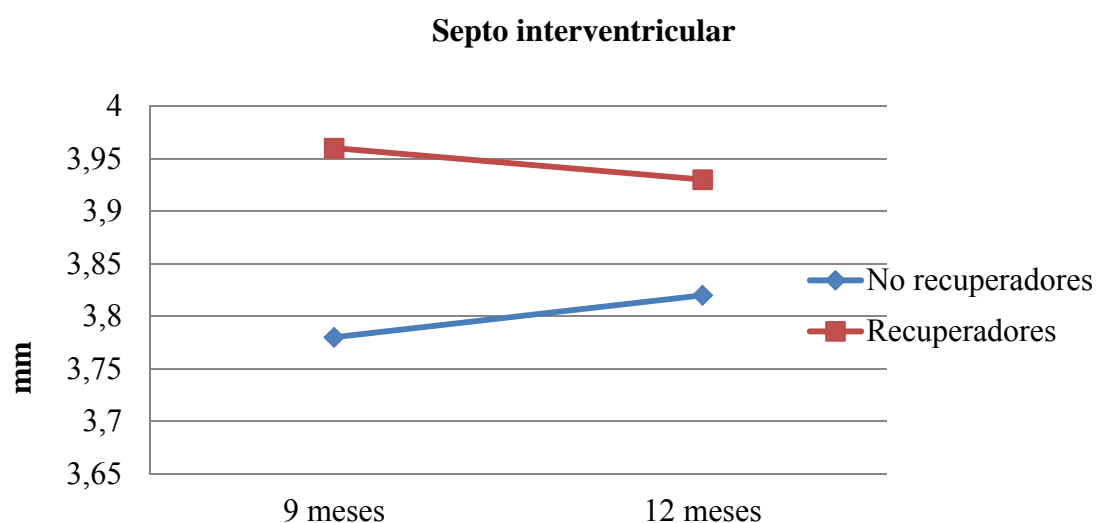
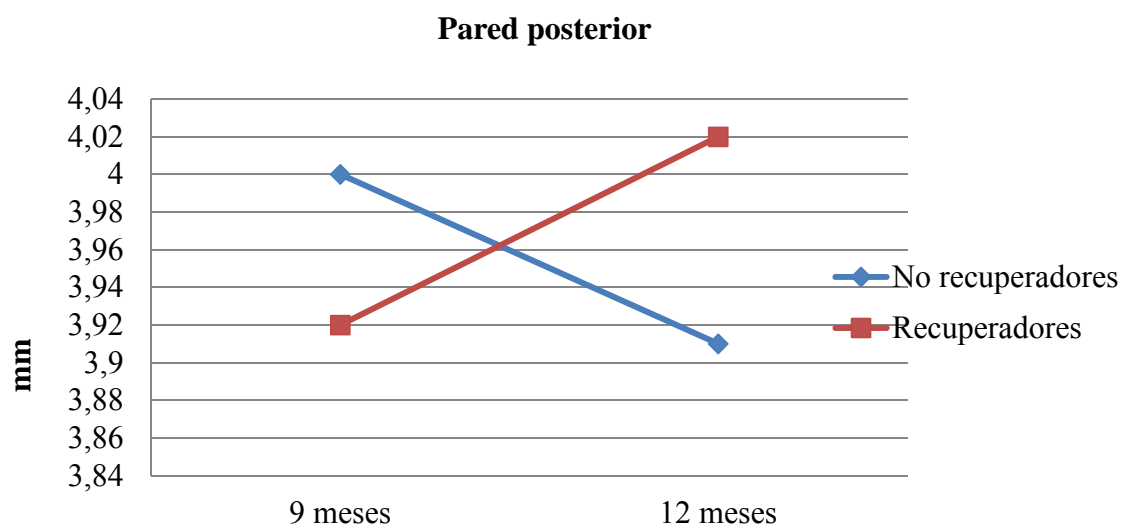


Figura 37. Relación pared posterior y crecimiento recuperador



VENTRÍCULO IZQUIERDO

Se presenta a continuación una tabla en la que se resumen los datos morfológicos del ventrículo izquierdo encontrados durante la valoración cardiológica realizada tanto a los 9 como a los 12 meses de vida. Se muestran las medias y la desviación típica correspondientes a la longitud base-ápex, diámetro basal e índice de esfericidad. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de estas variables entre el grupo que realizó crecimiento recuperador y el que no.

Tabla 31. Morfología del ventrículo izquierdo y crecimiento recuperador

MEDIAS (D.T.)	NO RECUPERADORES	RECUPERADORES	VALOR DE p
Longitud base-ápex 9 meses (mm)	34,71(3,15)	33,21(5,34)	0,493
Longitud base-ápex 12 meses (mm)	33,82(4,47)	32,68(6,70)	0,619
Diámetro basal 9 meses (mm)	20,37(3,81)	18,39(3,62)	0,216
Diámetro basal 12 meses (mm)	21,65(5,06)	18,58(5,34)	0,147
Índice esfericidad 9 meses	1,82 (0,36)	1,86(0,16)	0,853
Índice esfericidad 12 meses	1,66(0,32)	1,85(0,35)	0,175

Figura 38. Longitud base-ápex del VI y crecimiento recuperador

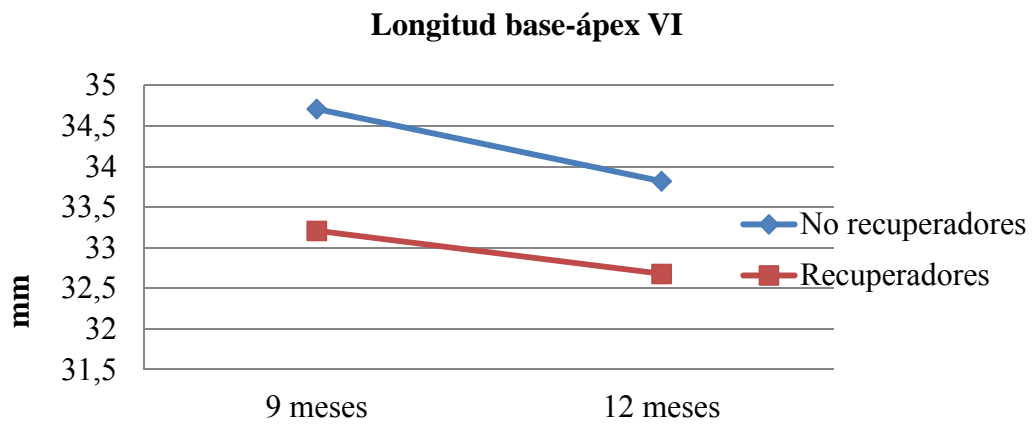


Figura 39. Diámetro basal del VI y crecimiento recuperador.

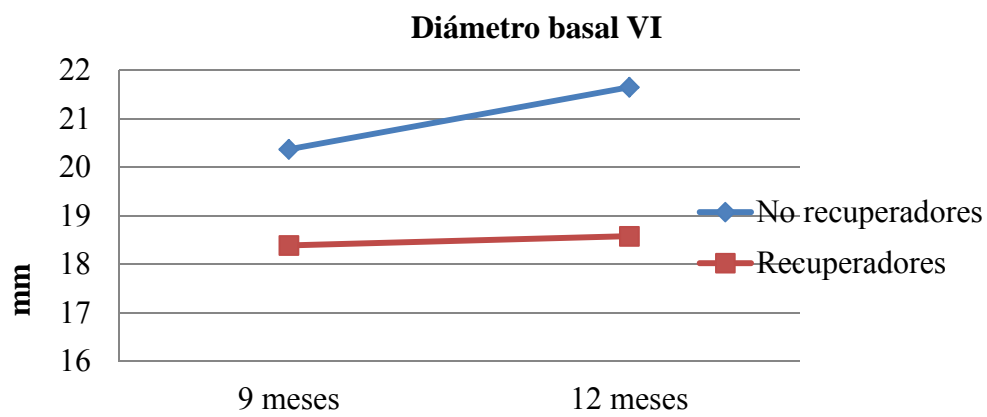
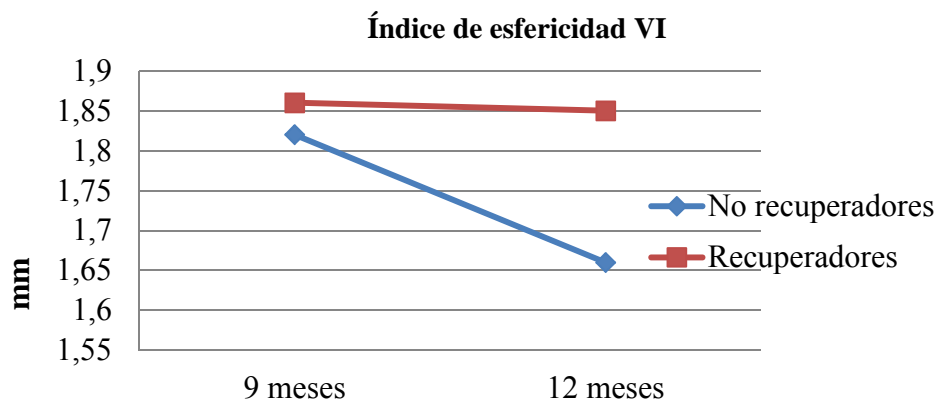


Figura 40. Índice de esfericidad del VI y crecimiento recuperador



VENTRÍCULO DERECHO

Se presenta a continuación una tabla en la que se resumen los datos morfológicos del ventrículo derecho encontrados durante la valoración cardiológica realizada a los 9 y a los 12 meses de vida. Se muestran las medias y la desviación típica correspondientes a la longitud base-ápex, diámetro basal e índice de esfericidad en el ventrículo derecho. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de estas variables entre el grupo que realizó crecimiento recuperador y el que no.

Tabla 32. Morfología del ventrículo derecho y crecimiento recuperador

MEDIAS (D.T.)	NO RECUPERADOR	RECUPERADOR	VALOR DE p
Longitud base-ápex 9 meses (mm)	29,00 (4,83)	28,37 (6,71)	0,811
Longitud base-ápex 12 meses (mm)	30,12 (5,59)	26,81 (7,78)	0,297
Diámetro basal 9 meses (mm)	15,00 (3,56)	15,13 (3,85)	0,951
Diámetro basal 12 meses (mm)	16,11 (4,11)	14,50 (3,85)	0,337
Índice esfericidad 9 meses	1,99 (0,49)	1,87 (0,27)	0,853
Índice esfericidad 12 meses	1,94 (0,22)	1,87 (0,41)	0,175

Figura 41. Longitud base-ápex del VD y crecimiento recuperador

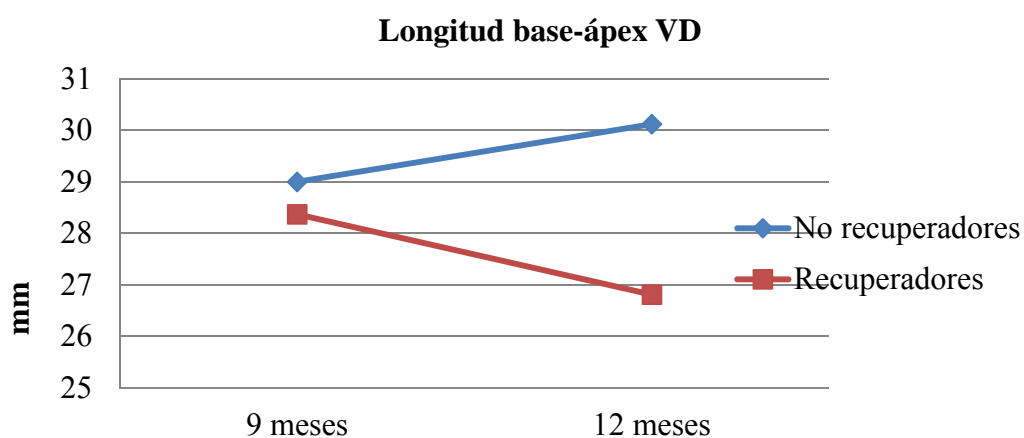


Figura 42. Diámetro basal del VD y crecimiento recuperador.

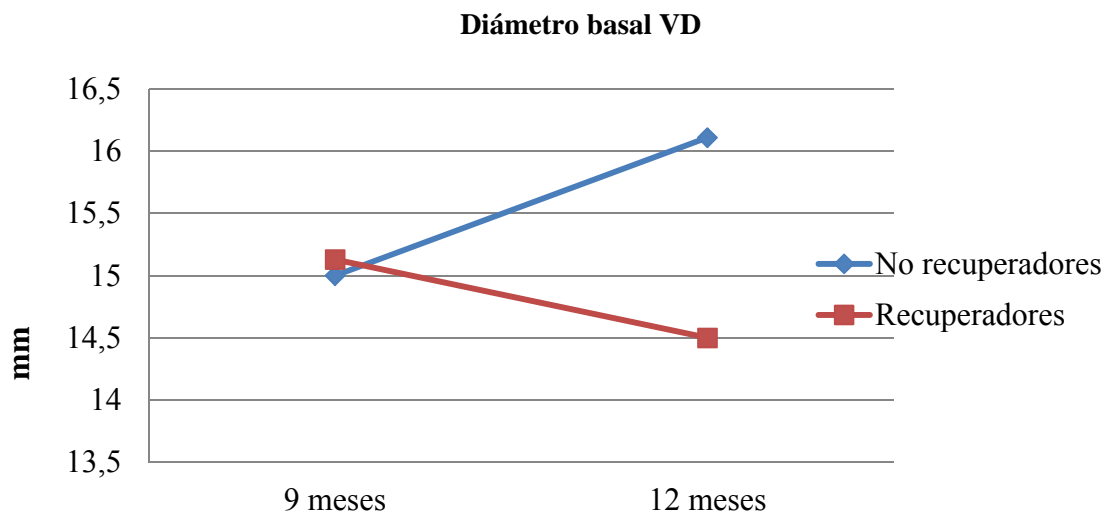
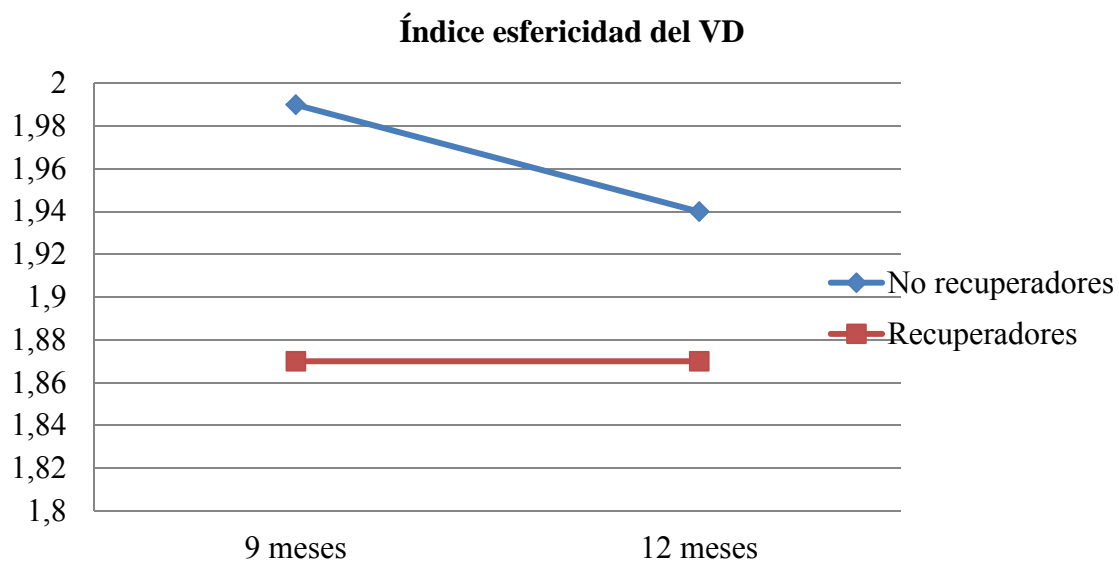


Figura 43. Índice de esfericidad del VD y crecimiento recuperador



6.5.3. DATOS FUNCIONALIDAD CARDIACA

FUNCIÓN SISTÓLICA

La tabla mostrada a continuación resume los resultados obtenidos en la valoración cardiológica realizada a los 9 y a los 12 meses de algunas variables relativas a la funcionalidad cardiaca -en concreto, a la función sistólica (fracción de eyección, MAPSE, TAPSE, S' mitral lateral y septal). Se expresan como medias y desviación típica correspondientes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de estas variables entre el grupo con crecimiento recuperador y el grupo sin crecimiento recuperador. No obstante, las diferencias encontradas entre ambos grupos en la fracción de eyección a los 12 meses y MAPSE a los 12 meses se acercaron a dicha significación estadística.

Tabla 33. Función sistólica y crecimiento recuperador

MEDIAS (D.T.)	NO RECUPERADORES	RECUPERADORES	VALOR DE p
FE 9 meses (%)	69,14 (5,89)	70,57 (5,07)	0,599
FE 12 meses (%)	69,30 (5,62)	73,12 (5,10)	0,060
MAPSE 9 meses (mm)	9,82 (1,83)	10,50 (2,23)	0,374
MAPSE 12 meses (mm)	10,66 (1,28)	9,68 (1,42)	0,075
TAPSE 9 meses (mm)	13,62 (2,50)	14,74 (2,37)	0,174
TAPSE 12 meses (mm)	15,59 (1,08)	15,20 (1,63)	0,498
S' MITRAL LATERAL 9 MESES (cm/seg)	8,49 (1,27)	8,40 (1,72)	0,889
S' MITRAL LATERAL 12 MESES (cm/seg)	8,60 (1,51)	8,17 (1,48)	0,459
S' MITRAL SEPTAL 9 MESES (cm/seg)	7,44 (1,00)	8,10 (2,43)	0,498
S' MITRAL SEPTAL 12 MESES (cm/seg)	7,79 (1,21)	8,19 (2,43)	0,634

Figura 44. Fracción de eyección y crecimiento recuperador

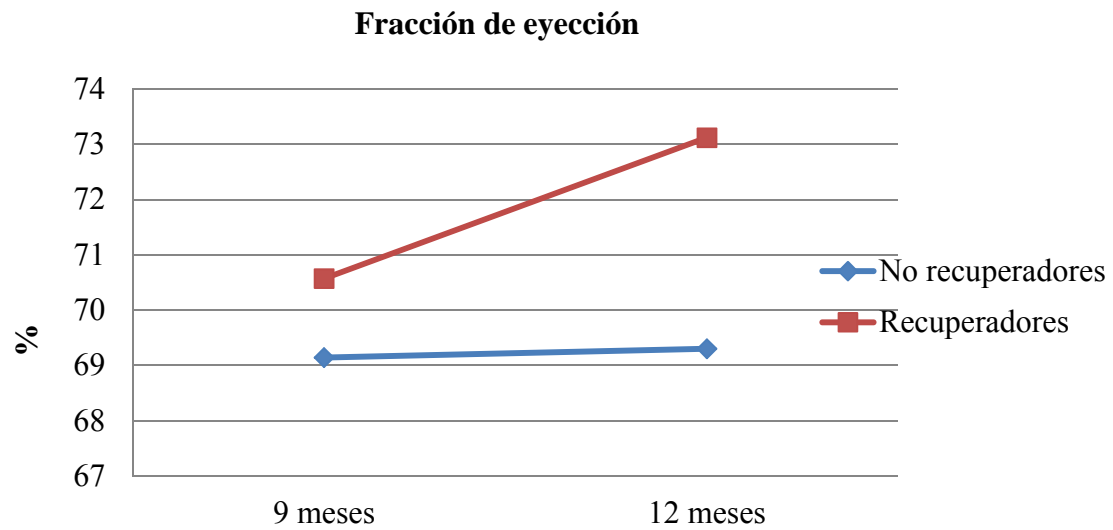


Figura 45. MAPSE y crecimiento recuperador

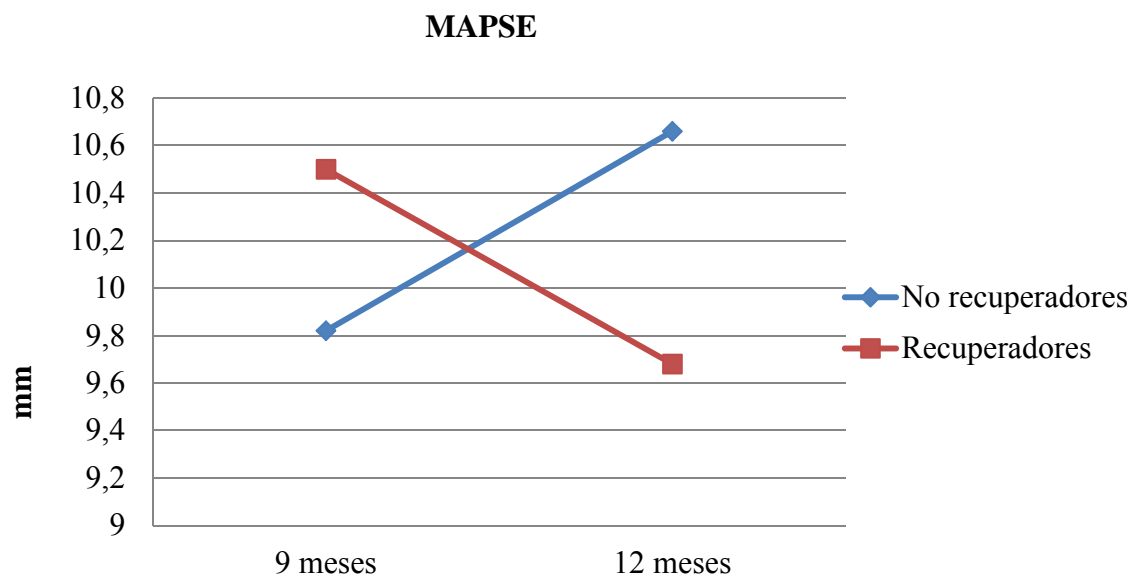


Figura 46. TAPSE y crecimiento recuperador

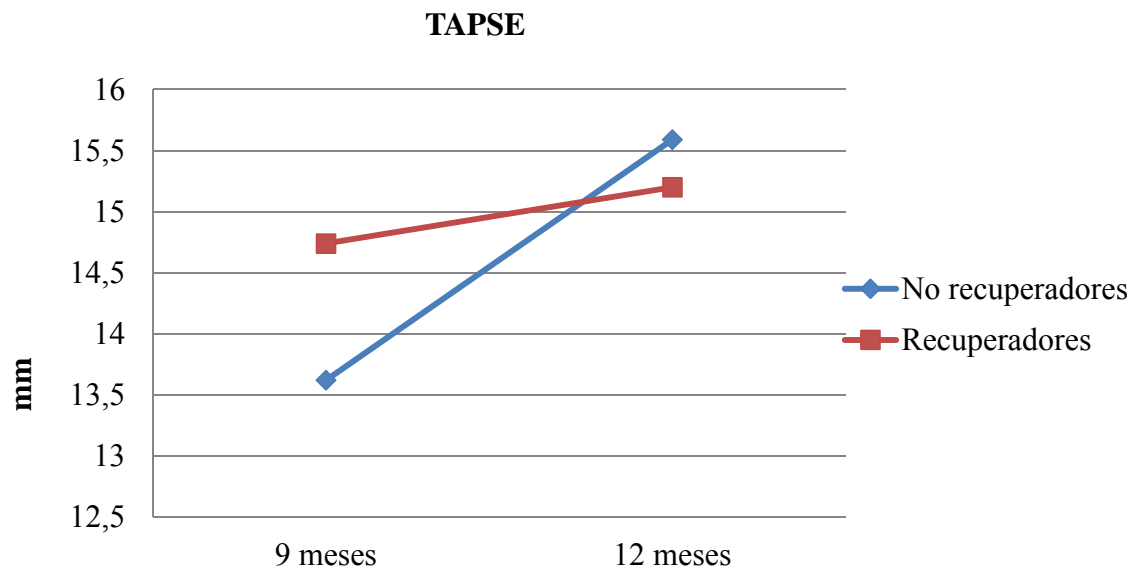


Figura 47. S' mitral lateral y crecimiento recuperador

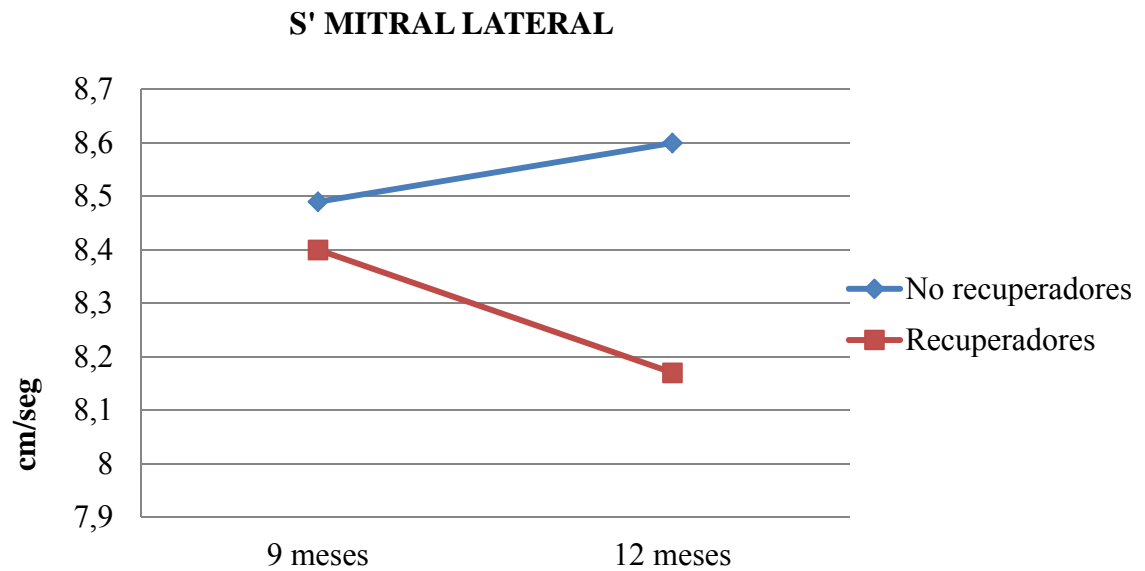
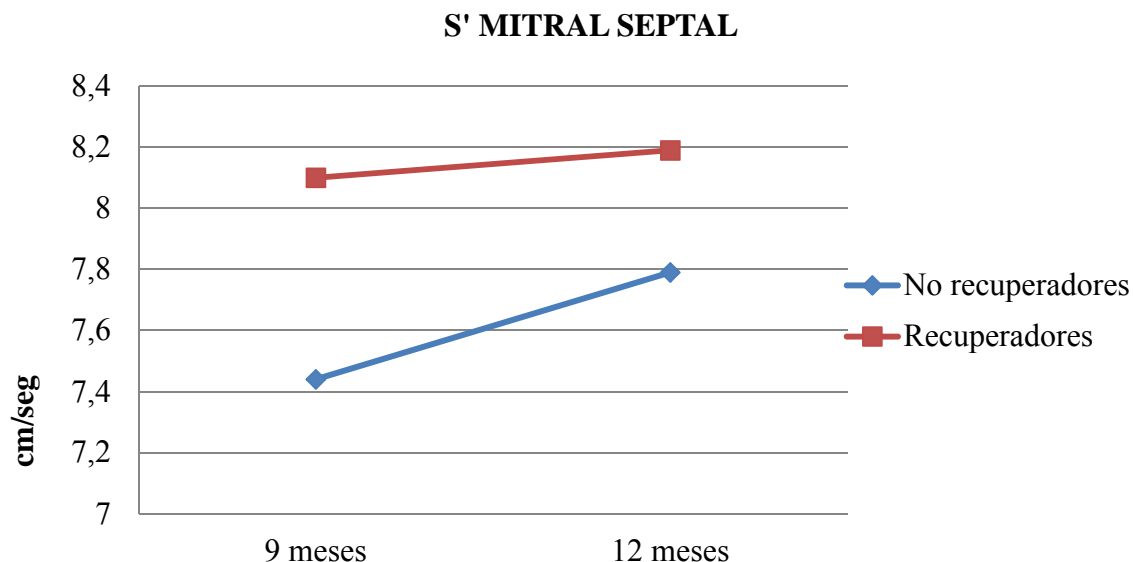


Figura 48. S' mitral septal y crecimiento recuperador



FUNCIÓN DIASTÓLICA

A continuación se expone una tabla resumen con algunos resultados obtenidos a los 9 y 12 meses en la valoración cardiológica realizada durante el seguimiento de los pacientes; en concreto, se trata de variables que reflejan la función diastólica cardíaca (onda tricuspídea E y A, onda mitral E y A, E' mitral septal y lateral y la relación E/E' septal y lateral). Se expresan como medias y desviación típica correspondientes. Únicamente se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la relación E/E' lateral a los 12 meses. En el resto de variables relacionadas con la función diastólica no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, aunque sí una diferencia cercana a la significación estadística en la relación E/E' lateral a los 9 meses y en la onda mitral A a los 12 meses.

Tabla 34. Función diastólica y crecimiento recuperador

MEDIAS (D.E.)	NO RECUPERADORES	RECUPERADORES	VALOR DE p
ONDA TRICUSPÍDEA E 9 MESES (cm/s)	63,89 (10,82)	64,65 (13,55)	0,883
ONDA TRICUSPÍDEA E 12 MESES (cm/s)	61,30 (11,61)	59,35 (12,81)	0,689
ONDA TRICUSPÍDEA A 9 MESES (cm/s)	58,56 (9,14)	63,37 (18,82)	0,153
ONDA TRICUSPÍDEA A 12 MESES (cm/s)	60,40 (12,81)	57,89 (15,48)	0,665
ONDA MITRAL E 9 MESES (cm/s)	95,00 (13,19)	99,26 (15,98)	0,425
ONDA MITRAL E 12 MESES (cm/s)	93,10 (11,66)	103,35 (13,88)	0,500
ONDA MITRAL A 9 MESES (cm/s)	72,33 (16,06)	82,61 (20,48)	0,134
ONDA MITRAL A 12 MESES (cm/s)	66,55 (14,94)	77,91 (17,79)	0,090
E' MITRAL SEPTAL 9 MESES (cm/s)	12,06 (1,92)	11,60 (2,49)	0,594
E' MITRAL SEPTAL 12 MESES (cm/s)	12,94 (2,50)	12,79 (2,60)	0,881
E' MITRAL LATERAL 9 MESES (cm/s)	14,62 (1,71)	13,31 (2,50)	0,103
E' MITRAL LATERAL 12 MESES (cm/s)	15,21 (3,04)	13,93 (2,83)	0,259
E/E' LATERAL 9 MESES	6,63 (1,42)	7,61 (1,68)	0,092
E/E' LATERAL 12 MESES	6,29 (1,16)	7,58 (1,48)	0,031
E/E' SEPTAL 9 MESES	7,98 (1,69)	8,98 (2,55)	0,250
E/E' SEPTAL 12 MESES	7,38 (1,84)	9,70 (6,92)	0,311
E/A TRICUSPÍDEA 9 MESES	1,11 (0,24)	0,98 (0,24)	0,183
E/A TRICUSPÍDEA 12 MESES	1,13 (0,46)	1,12 (0,40)	0,966
E/A MITRAL 9 MESES	1,35 (0,26)	1,25 (0,25)	0,257
E/A MITRAL 12 MESES	1,45 (0,34)	1,38 (0,34)	0,557
TPO. DECELERACIÓN MITRAL E 9 MESES (ms)	71,18 (17,37)	60,95 (18,71)	0,143
TPO. DECELERACIÓN MITRAL E 12 MESES(ms)	65,30 (16,45)	60,70 (21,35)	0,556
TPO. DECELERACIÓN TRICUSPÍDEA E 9 MESES(ms)	69,13 (29,10)	63,50 (29,07)	0,659
TPO. DECELERACIÓN TRICUSPÍDEA E 12 M MESES(ms)	62,43 (29,20)	58,94 (33,65)	0,813

Figura 49. Onda tricuspídea E y crecimiento recuperador

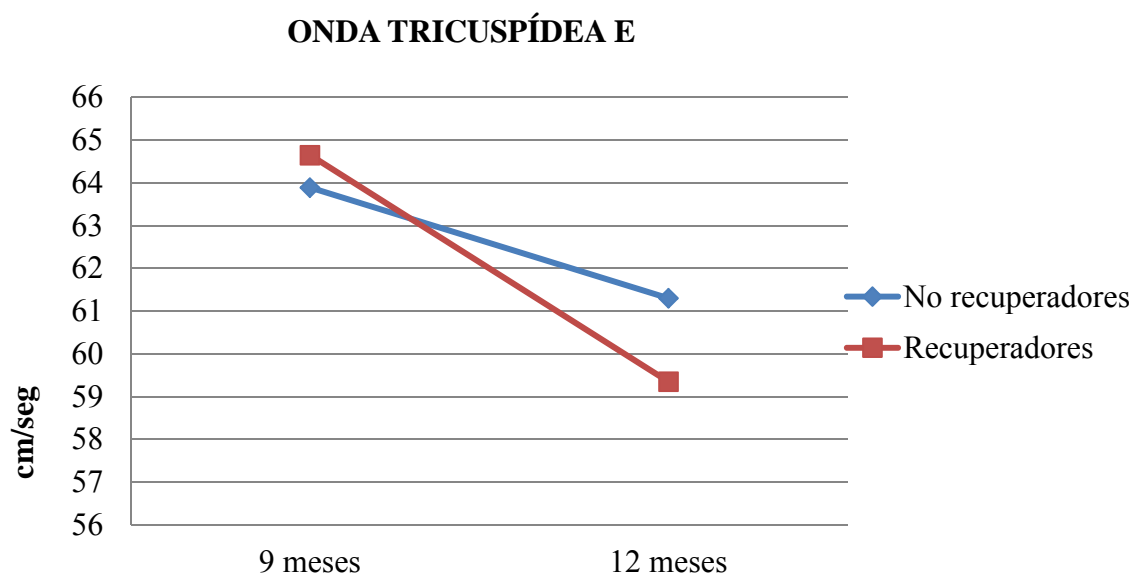


Figura 50. Onda tricuspídea A y crecimiento recuperador

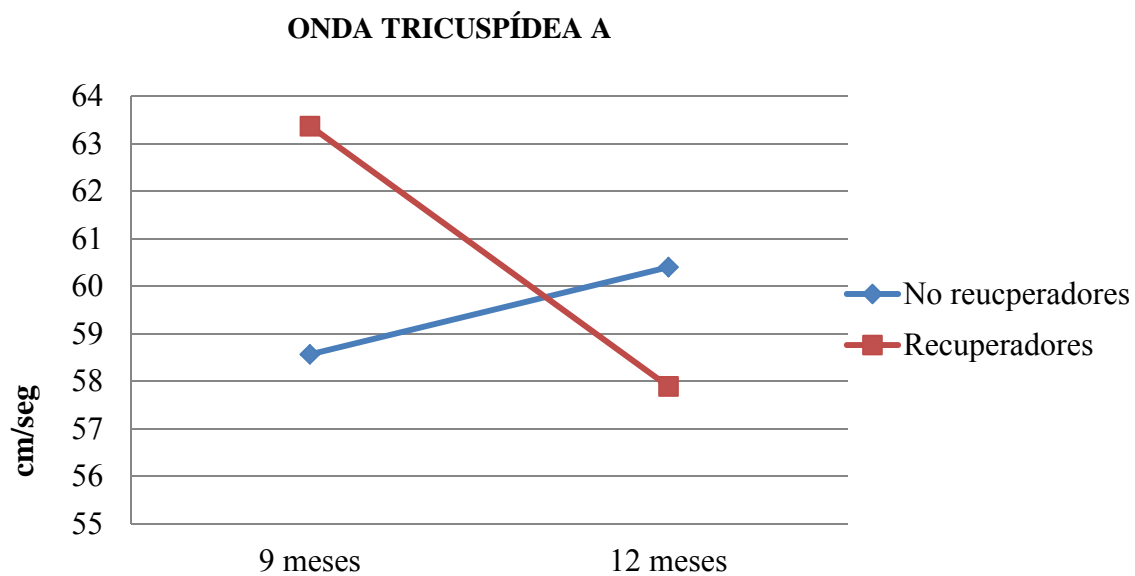


Figura 51. Onda mitral E y crecimiento recuperador

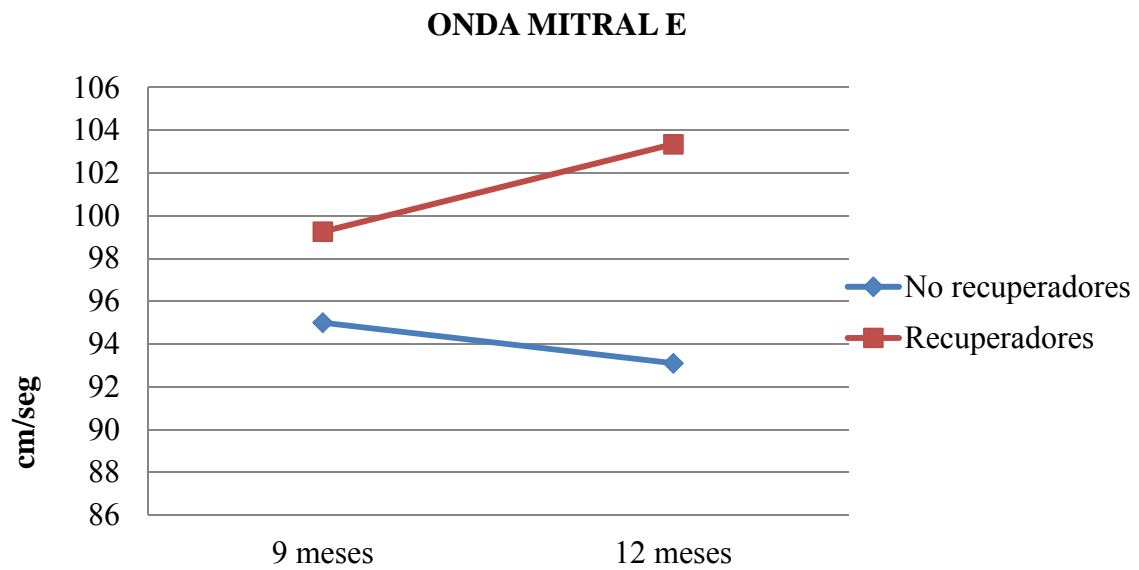


Figura 52. Onda mitral A y crecimiento recuperador

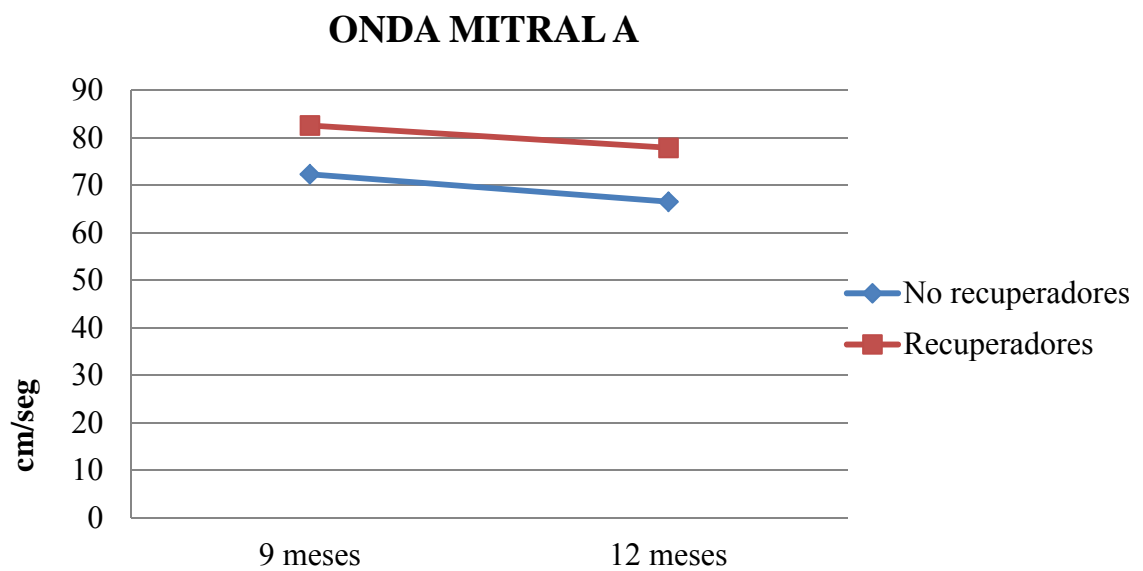


Figura 52. E' mitral septal y crecimiento recuperador

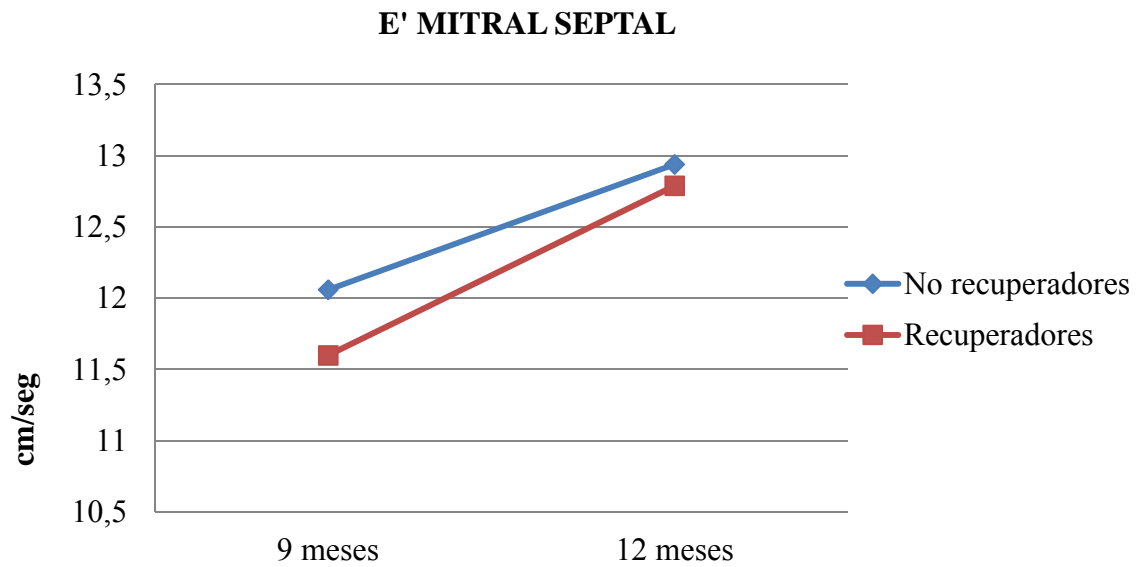


Figura 53. E' mitral lateral y crecimiento recuperador

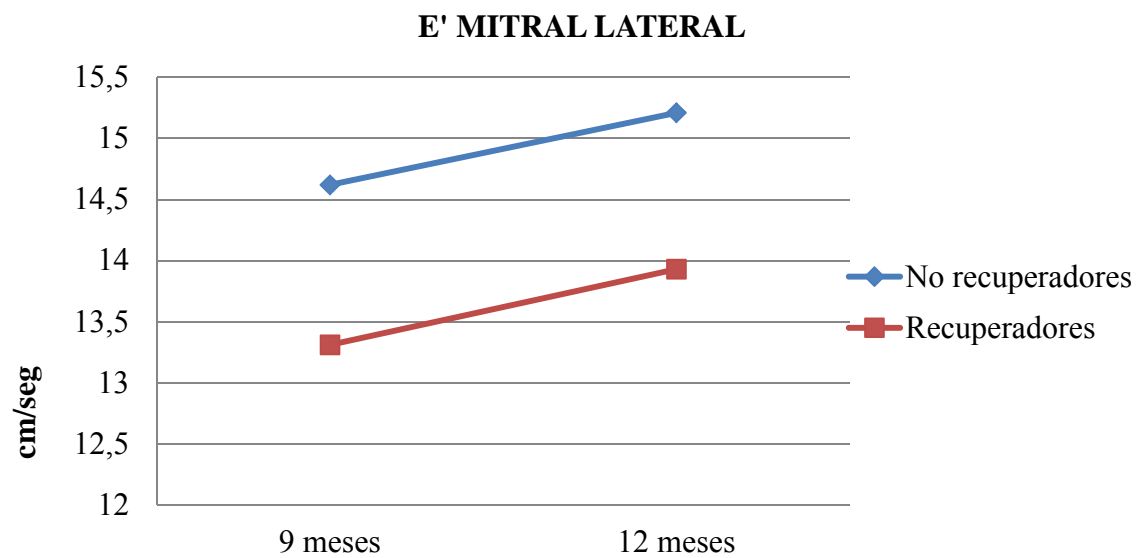


Figura 54. E/E' lateral y crecimiento recuperador

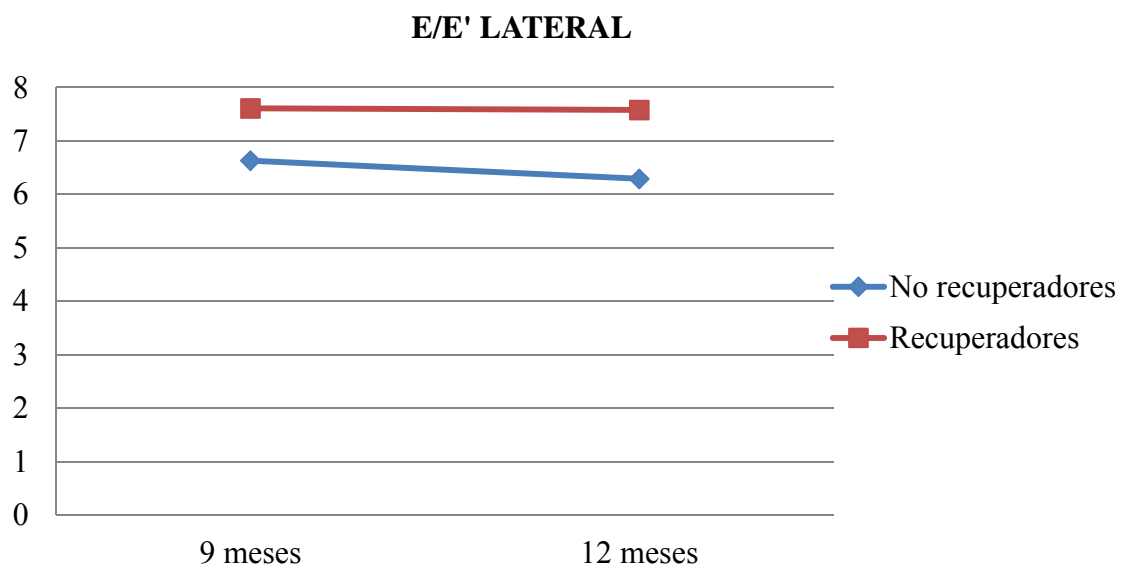


Figura 55. E/E' septal y crecimiento recuperador

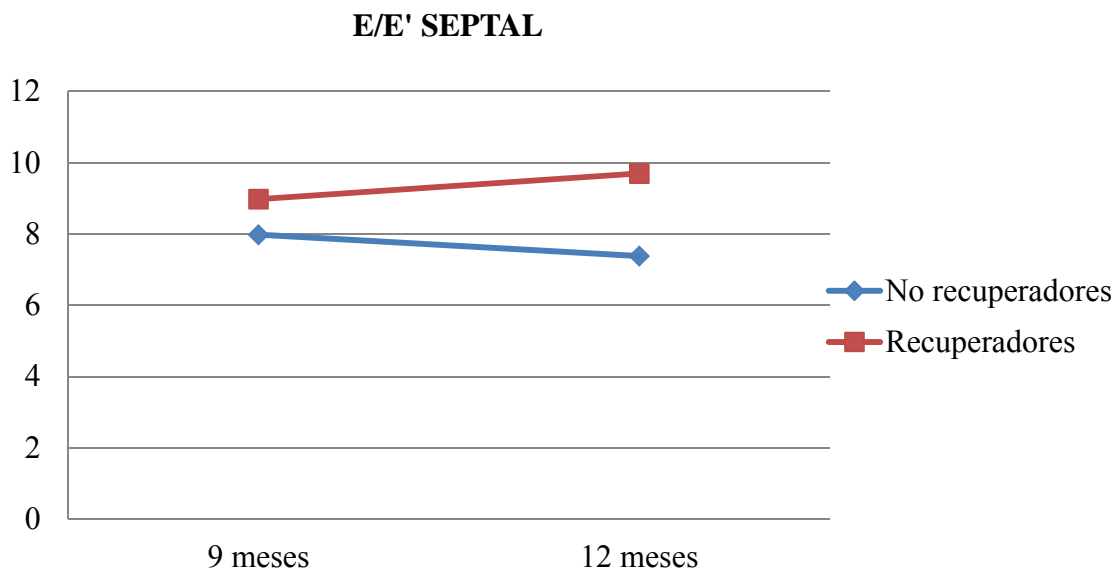


Figura 56. E/A tricuspídea y crecimiento recuperador

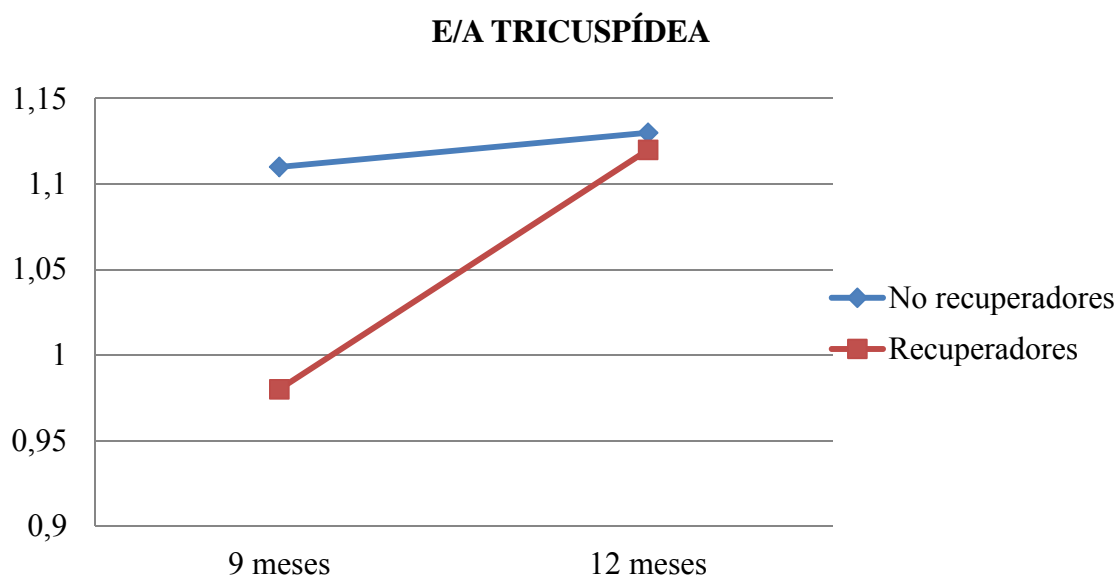


Figura 57. E/A mitral y crecimiento recuperador

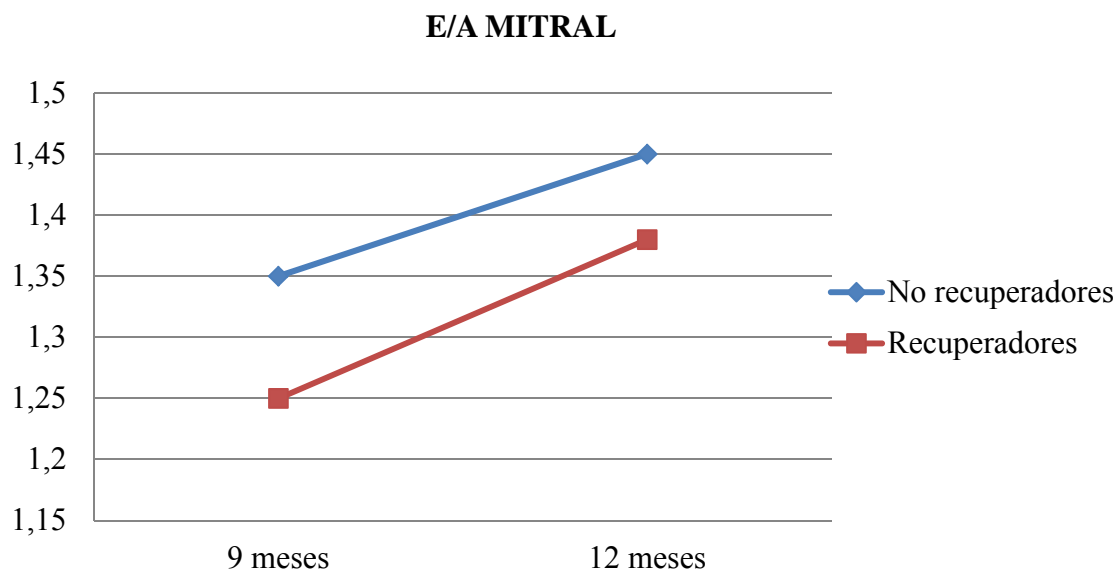


Figura 58. Tiempo de deceleración mitral E y crecimiento recuperador

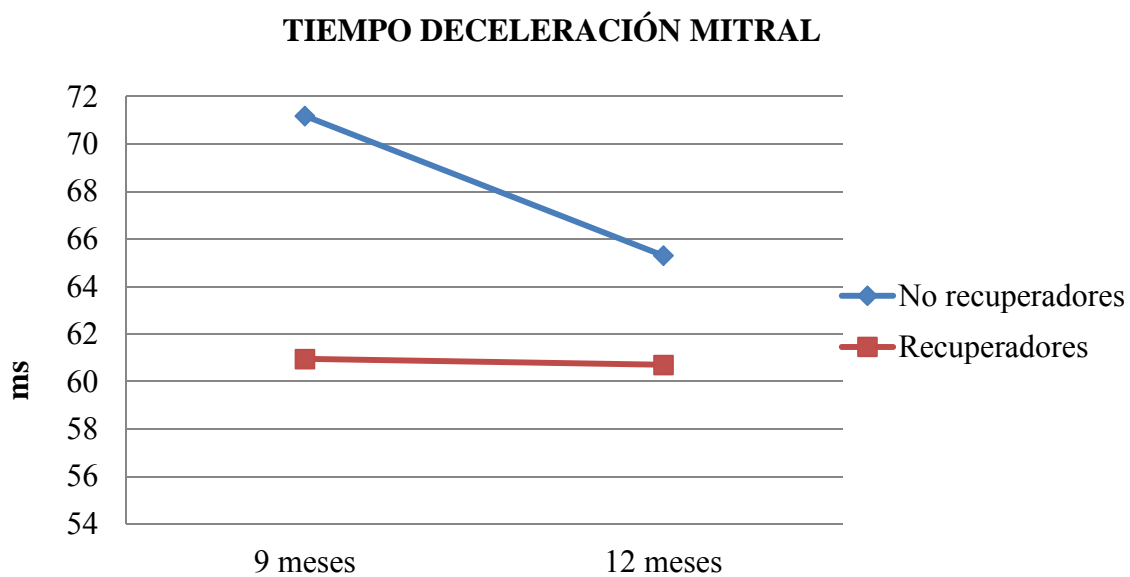
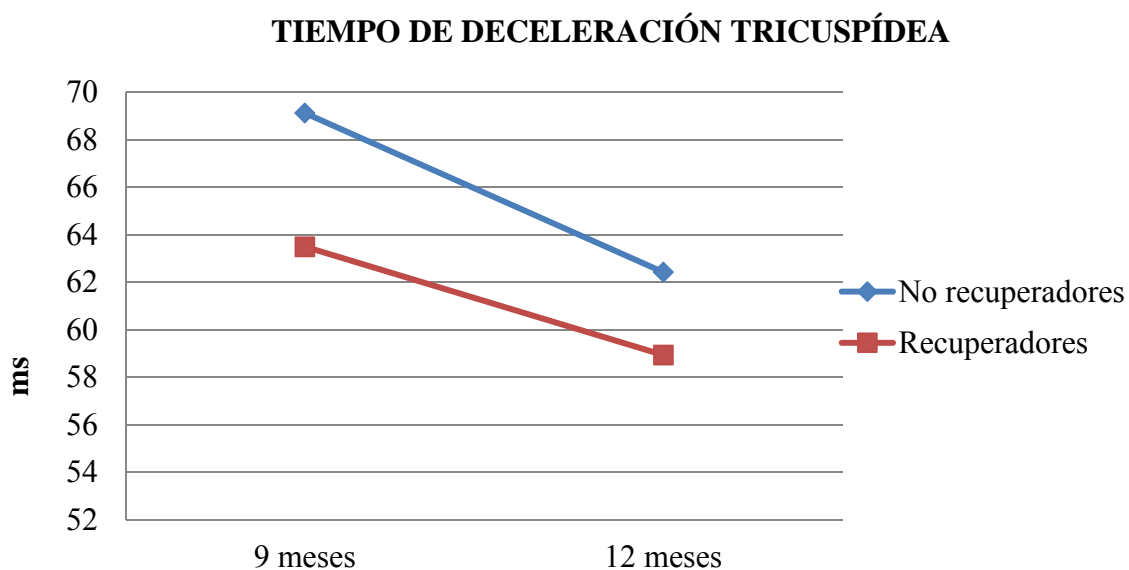


Figura 59. Tiempo de deceleración tricuspídea E y crecimiento recuperador



DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

7.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

7.1.1. HETEROGENEIDAD DE LA POBLACIÓN

Una dificultad al establecer conclusiones sobre la evolución a largo plazo de los CIR es la heterogeneidad de la población de los distintos estudios. Las variables que pueden modificar los resultados están en relación con aspectos del periodo prenatal (como la salud y antropometría maternas durante el embarazo); el corte en la edad de gestación (prematuridad extrema, prematuridad límite, gestación a término); el peso al nacimiento (muy bajo peso al nacimiento, extremo bajo peso, bajo peso); el tipo de restricción al crecimiento intrauterino (CIR simétrico o asimétrico), así como influencias postnatales en los primeros años de vida como la alimentación y el nivel socioeconómico entre otras variables.

En este estudio, al realizarse en un Hospital de nivel neonatal 2b, no se incluyeron pacientes con una prematuridad extrema ni un extremo bajo peso al nacimiento (se trasladan los menores de 1500 gr y de 32 semanas). No obstante, en la obtención de datos se recogieron variables relativas al periodo prenatal, perinatal y datos relativos al primer año de vida con el fin de poder analizar esta población teniendo en cuenta estas variables, que pueden modificar los resultados en la evolución de los CIR.

Por otro lado, una limitación importante en el estudio de esta patología es la falta de homogeneidad en las definiciones prenatal y postnatal del CIR y del feto normal con bajo peso para la edad gestacional. Los estudios existentes no evalúan poblaciones similares y las

definiciones postnatales no coinciden con las obstétricas en el periodo prenatal(4). En nuestro caso, se ha partido del criterio para la inclusión en el estudio de un percentil de peso menor de 10 al nacimiento. De acuerdo con esta definición, es esperable que se incluyan en el grupo a niños que realmente no han tenido una restricción en el crecimiento intrauterino y viceversa.

La medida biométrica fetal por ecografía es el método más consensuado de presunción diagnóstica antenatal del CIR. Sin embargo, el único dato ecográfico prenatal que se ha tenido en cuenta en la recogida de variables ha sido la alteración en el doppler de la arteria umbilical. Aunque está aceptada su utilidad como valor predictivo en fetos con CIR y peor resultado perinatal, hubiera sido muy útil recoger los datos de la monitorización ecográfica del crecimiento fetal (alteraciones en la evolución de las medidas biométricas)(60). Si se hubieran recogido estos datos, se podría haber hecho una discriminación más certera entre los fetos con una restricción real al crecimiento intraútero frente a los que simplemente habían nacido con un percentil más bajo de peso pero sanos.

7.1.2. GRADO DE COLABORACIÓN DE LOS PROGENITORES

El grado de colaboración fue alta inicialmente, aceptando entrar en el estudio 125 pacientes de los 126 a los que se les propuso dicha colaboración. Sin embargo, la valoración completa propuesta para el seguimiento de estos niños (durante un año, y en las consultas de Endocrinología y Cardiología pediátricas), sólo se realizó en el 53,6% de los casos en los que se aceptó la inclusión en el estudio.

Podríamos tratar de explicar esta escasa participación basándonos en varias razones posibles, y no excluyentes entre ellas. Estos niños únicamente cumplían, como criterio de inclusión, la presencia

de un percentil de peso bajo para su edad gestacional al nacimiento. Por ello, muchos padres probablemente no percibieron la existencia de un factor de riesgo: la incomodidad que puede suponer tener que acudir repetidamente a una consulta, junto con los problemas laborales que puede acarrear, posiblemente influyó en que no acudieran a las citas propuestas. Además, el área del Hospital donde se realizaron todas las consultas y el seguimiento es un área en la que se atiende a una población de un nivel socioeconómico medio bajo, lo que pudiera influir en el abandono del seguimiento en gran parte de los casos. La cifra importante de población inmigrante, con los problemas de comunicación que puede suponer esto y la vuelta al país de origen motivada por la crisis, justifica también este aspecto. Por otro lado, la necesidad de realizar analítica en dos de los momentos durante el seguimiento, en base a cumplir el protocolo del estudio sin haber una causa clínica que lo justificara, podría haber motivado que muchos de los padres que inicialmente firmaron el consentimiento para la inclusión en el trabajo no trajeran a sus hijos a las consultas.

En este sentido, una forma de obviar este problema en futuros estudios podría ser acumular todas las pruebas en el mismo día (valoración cardiológica, endocrinológica y extracción de analítica) en la medida de lo posible e intentar transmitir la importancia de un seguimiento más estrecho en estos niños de riesgo.

7.1.3. SESGOS EN LA RECOGIDA DE INFORMACIÓN

Consideramos poco probable que el hecho de recoger parte de la información clínica a partir de la entrevista realizada a los padres añada cierto grado de subjetividad al estudio, puesto que no hay datos subjetivos que se recojan durante las distintas consultas de seguimiento (aunque puede ser que algunas madres no hayan contestado con rigor a algunas preguntas como la presencia de tabaquismo materno, o el mantenimiento de la lactancia materna).

Sin embargo, sí que consideramos que algunos hechos inherentes al hecho de estar estudiando a niños pequeños (el llanto, la necesidad de alimentación a demanda) pueden haber influido en la toma de mediciones como la tensión arterial, cardiológicas, así como en los valores analíticos. En concreto estos últimos pueden haberse recogido de una forma poco estricta esencialmente por la posibilidad alta de que no todos los niños acudieran a la extracción sanguínea en la misma situación de ayuno a pesar de las indicaciones; además, la mayoría de las variables analíticas estudiadas pueden verse influidas por un mayor o menor tiempo de ayuno (así por ejemplo el colesterol, triglicéridos y la glucemia).

Por otro lado, las variables cardiológicas y la tensión arterial son parámetros sensibles al estado del niño. La tensión arterial puede verse modificada al alza con el llanto y la irritabilidad. Además, para realizar unas mediciones rigurosas durante la valoración cardiológica es importante mantener al niño durante la exploración tranquilo, algo que en ocasiones resulta difícil de conseguir. En varias de las historias se refleja el hecho de la imposibilidad de realizar una adecuada recogida de datos en la consulta de cardiología por este motivo, haciéndose necesario por ello una nueva citación en dicha consulta en algunos de los casos. Pese a esto, las cifras de tensión arterial por ejemplo son coherentes con las publicadas y además se puede apreciar un ascenso progresivo de las mismas con la edad(61).

La pérdida de pacientes durante el seguimiento ha podido suponer otra fuente adicional de sesgos. Es posible que parte de los niños que se han perdido tuvieran una mala evolución clínica y por ello fueran a realizar el seguimiento en un hospital terciario. Sin embargo, dada las características de los pacientes, parece más probable que fuera lo contrario: que la evolución de esos niños fuera buena y por ello los padres no han considerado necesario hacerles un seguimiento. Según esto,

nos habríamos quedado con los niños con una evolución clínica peor pudiendo esto inducir a los padres a realizar el seguimiento.

Además, otra de las variables recogida como es el peso al final del embarazo y la ganancia de peso durante el embarazo puede afectarse por distintos factores. Por un lado, la ganancia de peso puede verse influida por el momento de finalización de la gestación (cuanto más tarde acabe la gestación más posibilidades de mayor ganancia de peso). Por otro lado, si el inicio del control de la gestación es tardío, la ganancia de peso durante el embarazo registrada será menor que la real.

7.2. APORTACIONES DEL ESTUDIO

Tal y como se ha comentado en varias ocasiones, múltiples estudios señalan la relación entre el crecimiento intrauterino retrasado y el crecimiento recuperador rápido con síndrome endocrinometabólico en el adulto. Sin embargo, parece difícil determinar el origen de los desórdenes observados a medio largo plazo y determinar las contribuciones independientes de la nutrición (de la madre, feto y del niño) o el peso al nacimiento (y el crecimiento recuperador que sigue frecuentemente).

El concepto de programación nutricional ha sido sugerido por estudios epidemiológicos en humanos y confirmado por experimentos animales. Es extremadamente difícil realizar estudios en humanos por múltiples temas éticos y riesgos asociados a terapias no probadas en una población vulnerable. Sin embargo, el acercamiento epidemiológico tiene importantes limitaciones; más, teniendo en cuenta que la mayoría de ellos son retrospectivos.

Por ello, una aportación de este estudio es que se ha intentado valorar, de forma prospectiva y en humanos, de forma muy precoz y precisamente en ese primer año en el que la mayoría de los CIR hacen crecimiento recuperador, la posibilidad de que existieran marcadores precoces de futura patología endocrinometabólica y cardiológica.

Aunque hay alguna publicación en los últimos años como la de Crispi et al. que habla ya de datos precoces diferenciadores en la población CIR(53), la edad media en la que se ha podido objetivar esto de forma tan temprana ha sido a los 5 años, y no realizan en este estudio una diferencia entre los recuperadores y no recuperadores. También hay algún estudio prospectivo en el que se recogen

datos analíticos precoces en los CIR; en alguno de ellos incluso se hace la diferenciación al interpretar los datos entre los CIR que realizan crecimiento recuperador y los que no, pero son pocos estos estudios(39).

En éste, también se ha buscado ver elementos diferenciadores dentro de los CIR, distinguiendo un grupo entre los que hacen un crecimiento recuperador el primer año de vida y otro entre aquéllos que no lo hacen, puesto que los estudios apuntan a un mayor riesgo de síndrome metabólico en este primer grupo(62).

Además, se han intentado recoger conjuntamente las variables cardiovasculares y las más estrictamente endocrinometabólicas. Esto, con el fin de buscar el máximo posible de elementos diferenciadores de los CIR con mayor riesgo para futura patología endocrino-metabólica así como investigar la posibilidad de una remodelación cardíaca precoz.

Señalar por otro lado que son fundamentales más experimentos *in vivo* e *in vitro* en modelos animales, siendo complementarios a los estudios epidemiológicos en humanos. Desafortunadamente, los estudios en roedores son los que dominan la literatura en este campo hasta ahora. Serían necesarios más estudios con modelos animales que se acerquen más en su desarrollo al ser humano así como más estudios prospectivos en humanos dentro de unos límites éticos aceptables.

7.3. COMENTARIO DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

7.3.1. DATOS PRENATALES Y PERINATALES

COMPLICACIONES DEL EMBARAZO

En nuestra serie, se han analizado algunas de las complicaciones más habituales del embarazo, con la finalidad de valorar si alguna de ellas podría influir de forma significativa en la presencia de un crecimiento recuperador más rápido. No se ha analizado, por no haber sido objeto de este estudio y por el gran número de variables recogidas, la posible relación de determinadas complicaciones durante el embarazo con la posibilidad de alteraciones precoces en alguna de las variables endocrinometabólicas y cardiológicas analizadas. Sería interesante ampliar en futuros estudios investigar en esta línea también.

Hipertensión arterial/preeclampsia

En el caso de la hipertensión arterial y la preeclampsia, es bien conocido el hecho de que la hipertensión materna retrasa el crecimiento fetal; por lo tanto, la incidencia de neonatos pequeños para la edad gestacional es mayor que en la población general en la mayoría de las series publicadas, resultando 7 veces mayor en el grupo con hipertensión(63). En nuestra serie, vemos que un 3% de los CIR incluidos presentaron como antecedente dicha patología materna. Esta cifra es similar a la publicada en otros estudios (Serrano et al. por ejemplo hablan de un 10,4% de causas vasculares de CIR, siendo la hipertensión arterial y preeclampsia parte importante de éstas(64)). Sin embargo, no parece que en nuestro estudio se encuentren diferencias en cuanto al crecimiento recuperador en el grupo de CIR con antecedentes de hipertensión arterial o preeclampsia. Esto confirmaría que la hipertensión materna influye (a través de problemas vasculares placentarios) en el crecimiento intraútero, pero no constituye un factor que influya por sí solo en el crecimiento posterior.

Diabetes

En la literatura hay múltiples referencias, que se analizarán más adelante, sobre la asociación entre crecimiento recuperador en los CIR y diabetes tipo 2 en éstos en la edad adulta. También hay referencias múltiples sobre la diabetes materna y su papel etiopatogénico en la restricción al crecimiento intrauterino. Sin embargo, no hay datos que apunten a la diabetes como un factor que influya en la realización o no de un crecimiento recuperador rápido. Así, no se han encontrado en nuestro estudio diferencias estadísticamente significativas entre el grupo recuperador y el que no realizó dicho crecimiento ni parece que tenga por qué existir dicha asociación una vez se desvincula el metabolismo del feto del de su madre.

Fecundación in vitro

La fecundación *in vitro* supone un riesgo de restricción al crecimiento intrauterino *per se* según el metaanálisis y revisión sistemática de McDonald et al. (65). Como posibles explicaciones están el factor de confusión de la infertilidad en sí misma o las enfermedades que pueden provocarla; el procedimiento propiamente dicho; la desaparición del gemelo en algunos casos; el aumento del seguimiento de estos embarazos y la aceleración en la inducción de partos pretérminos en ocasiones por esto mismo.

En todo caso, no se pueden hacer extrapolaciones en relación con la asociación de fecundación in vitro y el crecimiento recuperador, puesto que además de no haberse encontrado diferencias estadísticamente significativas, sólo uno de estos niños había sido fruto de una fecundación in vitro.

Alteración del doppler en la arteria umbilical

A pesar de tratarse de un dato importante como marcador de un nivel mayor de gravedad en la restricción al crecimiento intrauterino, sólo se encontraron alteraciones prenatales en el doppler de la arteria umbilical en dos de los CIR incluidos en el estudio: ambos realizaron crecimiento recuperador durante el seguimiento.

Llama la atención la baja prevalencia de este factor en nuestra población, dado que la alteración del doppler en la arteria umbilical es uno de los marcadores ecográficos más importantes de restricción al crecimiento intrauterino(66). Es posible que parte de los recién nacidos reclutados, a pesar de ser niños de bajo peso para su edad gestacional por estar por debajo del percentil 10 de peso, sean realmente niños constitucionalmente pequeños.

Esto plantea la cuestión de que el análisis de los datos pueda estar sesgados por esto: nos planteamos la duda de si restringir en un futuro el estudio a niños con un percentil de peso menor (por ejemplo menor de 3) o con alteraciones en el doppler durante el seguimiento ecográfico haría más fiables los resultados o al contrario, dejaríamos fuera a pacientes que deberían estar incluidos.

Corticoides

La administración de corticoides exógenos se ha visto en estudios animales (48) que puede dar lugar a una restricción del crecimiento intrauterino, dando lugar a tensiones arteriales y glucemias más altas e hiperinsulinismo y daño renal en edades posteriores incluso. Sin embargo, en nuestra serie únicamente tres de los pacientes recibieron corticoides prenatales y además fue de forma puntual en el contexto de la prematuridad, para maduración pulmonar previa al parto. En este caso sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas, pero el hecho de que un 10% de los niños no recuperadores recibieran corticoides prenatalmente frente a ninguno de los

recuperadores apunta a que esto probablemente sea debido al azar y a un tamaño muestral pequeño: no parece muy factible que una administración puntual en el tiempo (y no continuada de corticoides) pueda ser la causante de esta diferencia, y en la literatura no se refleja este hecho tampoco. Sería necesario aumentar el tamaño muestral para obtener conclusiones más firmes al respecto.

ANTROPOMETRÍA MATERNA DURANTE EL EMBARAZO

Peso de la madre e índice de masa corporal

Estudios epidemiológicos en humanos muestran que el peso de la madre tiene una influencia en el peso y el IMC de la descendencia; por el contrario, el peso del padre no parece estar implicado(67).

La pobre ganancia materna de peso durante la gestación se asocia con nacimientos de niños pequeños para la edad gestacional (OR:1,66; IC95% 1,44-1,92) y mayor morbilidad y mortalidad perinatal(68). Así, la desnutrición materna durante la gestación da lugar a una tasa de crecimiento reducido en la descendencia(69). Si se da en una etapa precoz de la gestación o en la parte media de la misma afecta al desarrollo del tejido adiposo; esto se da a través de modificaciones en el número de células precursoras de los adipocitos(70). Esta desnutrición materna, especialmente si se da en el periodo peri implantación, no sólo causa una restricción al crecimiento fetal sino que también altera la programación de los mecanismos bioquímicos relacionados con el control endocrino metabólico(71).

En el presente estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo recuperador y el no recuperador en el peso de la madre al inicio de la gestación, peso al final de la misma ni la ganancia de peso durante el embarazo. Es probable que, aunque el estado nutricional

de la madre influya en el crecimiento intrauterino, esta influencia no continúe una vez nace el niño. Así, serían más bien la nutrición postnatal y otros factores postnatales los que influirían en la presencia o ausencia de crecimiento recuperador. Además, hay que tener en cuenta que el estudio se desarrolló en un hospital de un país desarrollado: la desnutrición no es un problema habitual en nuestro medio entre las madres gestantes (ni al inicio ni al final del embarazo). Diferencias inter-raciales, interpersonales, y de hábitos alimenticios entre otras en las madres, en una población no desnutrida, darían así poco pie a cambios como los descritos propios de casos de malnutrición propiamente dicha y no de diferencias nutricionales más sutiles entre distintos individuos.

Altura de la madre

La talla y el modo de crecimiento de la madre y del padre son factores importantes que influyen en la talla final y el crecimiento de los niños. Así, una talla baja familiar o un retraso constitucional del crecimiento y del desarrollo en uno de los padres puede determinar de forma importante el ritmo de crecimiento y la talla final del hijo(72).

En el desarrollo intraútero, además de los factores genéticos influyen muchos otros (estado nutricional de la madre, salud de ésta, desarrollo de la placenta, flujo fetoplacentario, etc.) Alteraciones en estos “otros factores” pueden dar lugar a un crecimiento intrauterino retrasado: así, un feto con un potencial de crecimiento determinado genéticamente puede no llegar a alcanzarlo.

En nuestra población CIR no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que realizó un crecimiento recuperador y el que no en relación a la altura de la madre. Se ha de tener en cuenta que la mayoría de los CIR presentan el crecimiento recuperador no sólo de

peso, sino de talla, alcanzando su canal de crecimiento determinado genéticamente en el 85% de los casos en los dos primeros años de la vida. Esto se da en general independientemente de factores como el que se está analizando en este apartado. Un caso a parte sería el de los CIR simétricos en el que la inhibición del crecimiento se presupone se ha producido ya desde el primer trimestre de la gestación: la recuperación de la talla es más infrecuente.

Además, el niño CIR que persiste bajo con más de dos años de vida tiene un riesgo aumentado de presentar talla baja en la edad adulta, de manera que el riesgo es cinco veces mayor en el que ha presentado peso bajo y siete veces mayor si ha presentado talla baja. Parece que en los niños CIR que no presentan crecimiento recuperador de talla existe una alteración persistente del eje GH-IGF: esto no parece tener relación con la altura de la madre(73).

Por tanto, es posible que aunque la talla final de los niños CIR esté influida por la talla tanto del padre como de la madre, el hecho de hacer un crecimiento recuperador (de talla o peso) no parece verse condicionado por esto.

OTRAS VARIABLES

Maternas (primiparidad, tabaquismo)

Es conocido que el tabaquismo materno durante el embarazo afecta el crecimiento físico e intelectual de los niños. También se ha considerado un importante factor de riesgo para la restricción del crecimiento intrauterino. Por otro lado, algunos de estos estudios muestran una relación inversa entre el uso del tabaco y el peso, la altura y perímetro cefálico al nacimiento. Estas medidas disminuyen en directa proporción con el número de cigarrillos consumidos al día(74).

Hay pocos estudios que analicen la evolución postnatal del peso y la talla en niños nacidos de madres fumadoras durante el embarazo, y además son contradictorios entre sí. Vielwerth et al. (75) observaron que el tabaquismo durante el embarazo restringía el crecimiento prenatal tanto en peso como en longitud, mientras que su crecimiento postnatal estaba acelerado. Sin embargo, Fenercioglu et al. realizaron un estudio prospectivo en el que se siguió durante seis meses a los hijos de madres fumadoras durante el embarazo, comparándolos con una población control(76). A los seis meses, estos niños continuaron mostrando un déficit significativo en las 3 mediciones antropométricas (perímetro cefálico, longitud y peso): además, la velocidad de crecimiento del peso y la longitud permaneció deficiente en los hijos de las madres fumadores, mientras que la velocidad del crecimiento del perímetro cefálico aumentó y alcanzó la velocidad del grupo control. En este último estudio, el seguimiento de los CIR fue realizado únicamente durante los primeros 6 meses de vida para ver únicamente el efecto del tabaco independientemente al efecto de la hormona de crecimiento (puesto que el crecimiento en estos primeros seis meses es a expensas de otras variables, y no depende tanto de dicha hormona).

En el presente estudio, el 32,8% de las madres de los niños CIR eran fumadoras. Pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo recuperador y el no recuperador en relación al tabaquismo. Por tanto, no se puede inferir que el tabaquismo haya influido en la recuperación del peso y talla postnatales. No obstante, la comparación que se hace en los estudios mencionados anteriormente es en población expuesta intraútero al tabaco frente a la no expuesta (no necesariamente CIR) , mientras que en éste se parte de una población con un crecimiento ya restringido intraútero (todos los pacientes incluidos son CIR).

Además, anotar que en el caso de nuestro estudio únicamente se recogió el dato de si existían en la madre antecedentes de tabaquismo, sin diferenciar a aquéllas que no fumaron durante la

gestación de las que lo hicieron, porque dicho dato no quedaba bien reflejado en las historias clínicas. Por otro lado, no se recogieron datos referentes al grado de tabaquismo ; la literatura en este aspecto habla de una relación directamente proporcional entre el número de cigarrillos diarios y la afectación en el crecimiento intra y extrauterino, tal y como se ha mencionado con anterioridad.

Tampoco se ha estudiado aquí la posible relación entre el tabaquismo pasivo durante el embarazo y el crecimiento intrauterino y postnatal. Podría ser un aspecto a analizar en futuros estudios, puesto que el tabaquismo pasivo hoy en día ya se postula como factor de riesgo de múltiples patologías.

Del recién nacido (sexo, edad gestacional, raza-nacionalidad)

La mayoría de los niños prematuros, al igual que los lactantes CIR nacidos a término muestran una recuperación del crecimiento en peso, talla, y perímetro craneal después del crecimiento postnatal inicial fallido. Si ocurre recuperación del crecimiento, generalmente comienza temprano en los primeros meses de vida y a menudo se desarrolla en los primeros años de vida(77).

El estudio de Krauel et al. refleja que los prematuros más inmaduros y más graves son los que tienen una mayor restricción postnatal del crecimiento(78). El pronóstico de los prematuros no sólo está afectado por la restricción del crecimiento intrauterino, sino también por la restricción de crecimiento postnatal en los 2 primeros años.

En nuestro estudio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación a la edad gestacional entre los CIR que realizaron crecimiento recuperador y aquéllos que no lo hicieron. Se ha de tener en cuenta no obstante que se recogieron pocos casos de niños prematuros

y además, el rango de la edad gestacional fue de 32 a 42 semanas: no se incluyeron en el estudio grandes prematuros por tratarse de una unidad neonatal de nivel 2b.

En relación al sexo, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo recuperador y el no recuperador. A pesar de esto, y de la existencia de susceptibilidad en ambos sexos a estímulos que den lugar a una programación durante el embarazo, estudios recientes señalan la existencia de marcadas diferencias según el sexo: asociaciones específicas según éste entre el peso al nacimiento y tensión arterial, homeostasis de glucosa, dislipemia o riesgo de desarrollo de hipertensión y enfermedad renal(79). En el presente estudio, no se analizaron dichas asociaciones.

En cuanto a la raza, a pesar de tener una población heterogénea, tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas.

7.3.2. DATOS DE ANTROPOMETRÍA EN EL PRIMER AÑO DE VIDA

PESO

Al valorar las curvas de peso en ambos grupos, se puede observar que éstas son ascendentes pero distintas como es de esperar; así, la curva de peso de los niños que hacen crecimiento recuperador durante el seguimiento está por encima de la de los que no lo realizan, partiendo ambos grupos de niños de una media similar de peso (2,43Kg en el grupo de no recuperadores y 2,56Kg en el de recuperadores).

En el presente estudio, el incremento medio de peso durante los primeros seis meses de vida osciló en torno a los 4,5Kg (4,94Kg en el grupo recuperador frente a 4,05Kg en el no recuperador,

sin diferencias estadísticamente significativas). Estos datos son acordes con los reflejados en la literatura, como en el grupo de Nieto et al., en el que el incremento medio de peso entre los CIR fue de 4,59Kg(80). Además, en este mismo estudio refieren haber encontrado que, al sexto mes de vida, un 31% de estos lactantes CIR se encuentran por debajo del p10 del peso (y sólo el 3% de la población no CIR); de forma similar, en nuestro medio, el 22% de los CIR se encontraron debajo del percentil 10 de peso a los 6 meses.

La diferencia entre ambos grupos (recuperadores y no recuperadores) al final del seguimiento del estudio fue de más de un kilo trescientos gramos (9,39 Kg en un grupo frente a 8,07 Kg el de los que no realizaron crecimiento recuperador); es decir, una diferencia de un 16% aproximadamente, que parece clínicamente relevante. Sin embargo, al analizar los resultados, las diferencias entre las medias en ambos grupos a lo largo del seguimiento realizado durante el primer año de vida, no fueron estadísticamente significativas.

Como precisamente la diferencia que marca la división entre ambos grupos está en que unos realizan un cambio en el Z score de peso mayor de 0,67 durante el seguimiento y otros no, se esperaría que hubiera diferencias estadísticamente significativas en la evolución del peso; el que no se encontraran dichas diferencias en el estudio podría deberse por un lado al pequeño tamaño muestral. Por otro lado, al analizar los datos diferenciando entre los CIR severos y los leves-moderados, se observa que un porcentaje mayor de entre los CIR severos hacen crecimiento recuperador respecto a los CIR leves-moderados (89% frente a un 62,5%), con una diferencia cercana a la significación estadística. Es posible que por ello también que no se observen diferencias estadísticamente significativas en la evolución del peso entre los que hacen crecimiento recuperador frente a los que no lo hacen. Los CIR recuperadores podrían haber

cambiado de Z score de peso y sin embargo no tener un peso mayor; más aún cuando dentro del grupo de recuperadores es donde hay más CIR severos (y que posiblemente partirían de unos pesos inferiores).

LONGITUD Y PERÍMETRO CEFÁLICO

Al valorar el resto de valores antropométricos recogidos en el estudio (esto es, longitud y perímetro cefálico), se observa que la tendencia en ambos grupos es ascendente y similar. En este caso, las curvas se superponen, de manera que el crecimiento en longitud y cefálico es similar en el grupo de los niños que hacen crecimiento recuperador y en el que no, no existiendo además en el estudio diferencias estadísticamente significativas.

En el presente estudio, el incremento medio de longitud durante los primeros seis meses de vida osciló en torno a los 19 cm. Estos datos son acordes con los reflejados en la literatura, como en el grupo de Nieto et al., en el que el incremento medio de longitud entre los CIR fue de $16,7 \pm 3,2$ cm(80).

El primer año de vida los niños crecen como media 25 cm, aunque acorde con la literatura el niño CIR requiere un mayor esfuerzo para la recuperación de la talla (al sexto mes de vida el 38% de los niños CIR se encuentra por debajo del p10 frente al 7% de la población control)(81). En nuestro estudio se puede observar que incluso en los CIR, la mayor parte de este crecimiento en longitud también se da en los primeros seis meses de vida. Así, encontramos un menor porcentaje de niños CIR en un percentil menor de 10 de longitud a los 6 meses (13,8% frente al 38% de Nieto et al.). Según estas cifras, nuestra población CIR requeriría un menor esfuerzo para la recuperación de la talla . Esta variabilidad entre ambos grupos podría ser debida a un componente

racial debido a la heterogeneidad de la población analizada (la raza influye en el crecimiento, y el 18% de nuestra población fue extranjera), ya que aspectos relacionados con la alimentación durante el seguimiento de estos niños fueron similares a las de otras poblaciones.

ÍNDICE DE MASA CORPORAL

En el caso del IMC se puede valorar en el presente estudio que aunque ambos grupos parten de una media parecida (11,8 Kg/m² frente a 11,39Kg/m²), ya desde los tres meses la diferencia es más amplia para continuar en curvas paralelas posteriormente; así, la curva del IMC del grupo recuperador siempre permanece por encima del grupo no recuperador.

Sin embargo, aunque no se observa significación estadística a la hora de valorar las diferencias en el seguimiento, posiblemente por el tamaño muestral nuevamente, la diferencia entre ambos grupos al final del año de seguimiento fue de más de 1,5 Kg/m² (15,18 kg/m² en el grupo sin crecimiento recuperador frente a 16,75 kg/m²). Esta diferencia de un 10% aproximadamente entre ambos parece una diferencia relevante a nivel clínico.

La tendencia inicial por tanto es a un aumento rápido en el índice de masa corporal del nacimiento a los tres meses, con una posterior estabilización en ambos grupos. Esto revela que el peso durante el primer año de vida aumenta más rápido de lo que lo hace la longitud en un inicio (en los primeros tres meses), especialmente en el grupo con crecimiento recuperador (aunque de forma menos marcada, también en el otro grupo) ; después la tendencia es a un crecimiento más acorde entre el peso y de la longitud , manteniéndose una relación más constante entre ambos.

El valor del índice de masa corporal puede verse modificado por factores como la proporción del

tejido muscular y adiposo. Si se hubiera planteado en la planificación previa a la realización del estudio recoger en la consulta de Endocrinología pediátrica alguna variable más como la medición de los pliegues cutáneos (tricipital, subescapular), esto nos hubiera dado una mayor idea de la proporción de crecimiento a expensas de grasa corporal frente a tejido magro. Esto probablemente hubiera sido más útil de cara a definir aquellos pacientes con un mayor riesgo de desarrollo futuro de síndrome metabólico y podría añadirse esta aportación de cara a estudios futuros. Además, el equipo necesario es poco costoso, requiere poco espacio y tiempo para su realización y las mediciones son obtenidas rápida y fácilmente.

CRECIMIENTO RECUPERADOR

El concepto de programación plantea que hechos ocurridos en una etapa precoz de la vida, en este periodo crítico de sensibilidad o plasticidad, tiene una fuerte influencia en la variabilidad fenotípica posterior. El organismo se desarrolla de forma diferente según el ambiente en el que crezca. Esto afecta de forma muy importante al eje endocrino y el sistema cardiovascular. La ganancia de peso en el periodo postnatal precoz es un componente importante en determinadas patologías del adulto(82). El riesgo metabólico mayor está entre los adultos nacidos pequeños y con una tasa rápida de crecimiento, existiendo una asociación independiente con el crecimiento pre y postnatal(62). De ahí que precisamente que en nuestro estudio se haya hecho la diferenciación entre estos dos grupos de niños CIR (recuperadores/no recuperadores), con el fin de valorar la existencia de marcadores precoces que puedan poner una voz de alarma en los niños de mayor riesgo de desarrollo de estas enfermedades para así incidir más en medidas preventivas y el seguimiento más estrecho.

El crecimiento recuperador o “catch up”, se define como una velocidad de crecimiento mayor que la media para la edad cronológica y sexo durante un periodo definido de tiempo, después de una

etapa de inhibición del crecimiento. Este fenómeno favorece que el niño alcance su canal de crecimiento determinado genéticamente.

En el estudio ALSPAC, que siguió una cohorte amplia de niños, se observó un crecimiento significativo (ganancia en el Z score de peso mayor de 0,67 entre los 0 y 2 años) en el 31% de los casos de niños(83) . Observaron que estos niños eran más pequeños al nacimiento que otros, lo que podía indicar una restricción en el crecimiento fetal.

En la cohorte de Dormund, de niños con un peso adecuado para su edad gestacional, también observaron un crecimiento rápido en un 29% de los niños; eran también más pequeños al nacimiento que el resto y su patrón de crecimiento se diferenciaba de otros niños desde los 6 meses de edad , asociando más frecuentemente posteriormente sobrepeso(84).

En el presente estudio, se ha observado un crecimiento recuperador en el primer año de vida en un 70% de los individuos. Por lo tanto, aunque únicamente se ha hecho un seguimiento de un año, se confirma la tendencia a realizar un crecimiento recuperador en la mayoría de estos niños que han sufrido una restricción en su crecimiento intrauterino como una característica en el crecimiento de la mayoría de estos niños.

Además de observar este porcentaje (70%) de niños que realizaron un crecimiento recuperador durante el seguimiento el primer año de vida en nuestro medio, se observó que la mayoría de los que consiguieron este crecimiento recuperador lo hicieron en los primeros tres meses (87%), y todos lo hicieron antes de los 9 meses de vida. Teniendo en cuenta que en la literatura se habla de que aproximadamente un 85-90% de los niños CIR adquieren este crecimiento en los dos

primeros años de la vida(4), y que la mayor parte de los CIR que realizan crecimiento recuperador lo hacen en los primeros 6 meses, si se hubiera hecho un seguimiento más prolongado (durante dos años en vez de uno), probablemente se hubieran obtenido cifras similares en cuanto al crecimiento recuperador en nuestra población.

7.3.3. DATOS DE LACTANCIA MATERNA

No existen ensayos randomizados controlados que determinen si la nutrición con fórmula artificial en los CIR mejora los resultados en el desarrollo neurológico más que con lactancia materna(85). Por otra parte, autores como Arenz et al. sugieren en un metaanálisis la lactancia materna como factor protector frente a los efectos adversos de la mala programación durante la vida fetal y la infancia temprana: por ello recomiendan lactancia materna en todos los niños, incluidos los CIR(86). El efecto protector de la lactancia materna frente al sobrepeso y la obesidad es un argumento importante adicional en la promoción de la lactancia materna en los países industrializados.

En el presente estudio, se observa que la mayoría de los niños incluidos iniciaron alimentación con lactancia materna (un 70%). Se trata de una buena cifra, aunque inferior a la que se aconseja en la Iniciativa para la Humanización de la Asistencia al Nacimiento y la Lactancia, (IHAN). Para que las maternidades acrediten buenas prácticas en la promoción de la lactancia según la IHAN se recomienda un mínimo de 75% de niños con lactancia materna en la maternidad (desde el nacimiento hasta el alta (87).

En nuestra unidad, aproximadamente un 90% de niños se van de la maternidad y la Unidad de Neonatología al alta con lactancia materna exclusiva. Es posible que la cifra del 70% en estos

niños, ligeramente inferior a la recomendada, sea debida a una percepción por parte de los padres de una necesidad mayor de incidir en una alimentación más estricta precisamente por su bajo peso y la creencia de que con la lactancia artificial van estar mejor nutridos. En este sentido, sería recomendable mostrar a estos padres especialmente la importancia de la lactancia materna y los beneficios de ésta, a pesar del bajo peso de sus hijos y más aún por esto mismo. También sería aconsejable señalar al personal de enfermería los beneficios de la lactancia materna también en esta población: es posible que al tratarse de niños con un bajo peso se les suplemente durante su estancia en maternidad o neonatos más frecuentemente las tomas con fórmula adaptada en un intento de que no hagan una pérdida de peso excesivo. Esto podría inducir a los padres a la continuación con lactancia artificial posteriormente en el domicilio.

Además, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los que realizaron crecimiento recuperador y los que no en cuanto al inicio de lactancia materna o no desde el nacimiento, aunque la diferencia fue cercana a la significación estadística ($p=0.076$). Se observó que el 73% de los que tomaron lactancia materna realizó crecimiento recuperador, frente a un 27% que no lo hicieron; por el contrario, la mayoría de los que tomaron lactancia artificial no realizaron crecimiento recuperador. Esto contrasta con la literatura, que muestra una tendencia a un crecimiento más lento entre aquéllos que toman pecho frente a los que toman fórmula, siendo además la lactancia materna un factor protector frente a obesidad futura(88).

En la cohorte Dortmund de recién nacidos con un peso adecuado para su edad gestacional, la lactancia materna exclusiva durante más de 4 meses se asoció con un porcentaje de grasa corporal más bajo que en aquéllos que no habían tenido tantos meses de lactancia materna(89). Teniendo en cuenta que la duración de la lactancia se considera un factor protector independiente frente a

obesidad, en el presente estudio se hizo una diferenciación entre los que recibieron lactancia materna durante tres meses o más frente a los que la recibieron menos de tres meses(90). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas al realizar esta subdivisión.

Es posible que en este estudio el tamaño de la muestra no haya permitido valorar de una forma más fiable la relación entre lactancia materna y crecimiento recuperador. Además, hay que tener en cuenta que muchos de los recién nacidos que iniciaron la lactancia materna la abandonaron tras salir del hospital después del nacimiento. Con un tamaño muestral más amplio, lo esperable hubiera sido encontrar un porcentaje de niños con crecimiento recuperador mayor entre los niños que habían recibido lactancia artificial; y, de entre los que habían recibido lactancia materna desde el nacimiento, en aquéllos que la habían mantenido durante menos de tres meses.

7.3.4. DATOS ANALÍTICOS EN EL PRIMER AÑO DE VIDA

PERFIL GLUCÉMICO

Los estudios epidemiológicos demuestran una relación entre el bajo peso al nacimiento causado por una restricción en el crecimiento intrauterino y trastornos metabólicos. El concepto de programación metabólica se centra en la idea de que el estatus nutricional y hormonal durante el periodo ventana del desarrollo determina la situación metabólica futura. Por esto, con el fin de valorar si existen marcadores precoces que puedan alertar de una evolución hacia una futura diabetes o intolerancia a los hidratos de carbono en edades adultas, se valoraron durante el seguimiento de nuestros pacientes y desde su nacimiento valores de glucosa e insulina.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la media de glucosa al nacimiento (una glucosa mayor en los CIR no recuperadores- 99,23 mg/dl -frente a los recuperadores-80,72

mg/dl). Sin embargo, con posterioridad no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en las cifras medias de glucosa en ambos grupos. A pesar de esto, comprobamos que las cifras de glucosa siempre fueron mayores en el grupo que no realizó crecimiento recuperador.

En el estudio CASyMIR, en el que se hizo un seguimiento de una cohorte de niños CIR en Francia, no encontraron diferencias significativas respecto a la población control en la cifra de glucemia en el cordón umbilical ni a los 12 meses de vida(91) . Por otro lado, en el estudio prospectivo de Soto et al., no encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de glucosa en ayunas entre los CIR y el grupo control a las 48 horas ni al año de vida(39).

Se han revisado estudios en animales en los que se hace un análisis precoz de las cifras de glucemia en los CIR. Algunos, como Lim et al, teorizan que la duración de la malnutrición influye en el crecimiento y el desarrollo pancreático de éstos(92). Los animales sometidos a una restricción del crecimiento intrauterino que no realizan posteriormente un crecimiento recuperador parecen tener una tendencia a una tolerancia anormal de la glucosa con cifras más elevadas a los 20 y 50 minutos en el test de tolerancia de glucosa intravenosa. Otros, como Herrera et al observan que una alimentación precaria durante el periodo de lactancia tiene influencia importante en la relación de glucosa-insulina a pesar de una alimentación posterior normal tras el destete(93); estas alteraciones pueden observarse ya a las 10 semanas de vida, con una reducción en la respuesta pancreática de la glucosa a la liberación de insulina .

Lo que hubiera sido de esperar, teniendo en cuenta que en la literatura se habla de una tendencia mayor a síndrome endocrino-metabólico en los CIR con crecimiento recuperador rápido, habría sido una tendencia a glucemias mayores en éstos, aunque tampoco fue así en los dos estudios en

humanos referidos en este apartado. En todo caso, apuntar que la cifra de glucosa basal no tiene valor de forma aislada: tendrían mayor valor, como índices de posible patología metabólica, los niveles de insulina o de la relación glucosa-insulina de los que se hablarán más adelante. Por eso, resulta lógico que unos niveles de glucosa aislados y dentro de unos parámetros de normalidad (que es como que se han obtenido en este estudio), no puedan utilizarse per se como marcadores precoces de patología. Además, hay que tener en cuenta la posibilidad de que algunos de los niños incluídos en el estudio no cumplieran las indicaciones de ayuno previo a la realización de la analítica, como ya se ha comentado en el apartado de limitaciones del estudio. Por todo esto se puede deducir que probablemente el hallazgo de diferencias estadísticamente significativas en la glucosa del cordón umbilical entre ambos grupos se deba al azar y a la medición aleatoria y no estandarizada de la glucosa al nacimiento.

PERFIL DE GRASAS

En nuestro estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el perfil de grasas estudiado durante el seguimiento de los CIR en su primer año de vida salvo en los triglicéridos al año de vida.

Colesterol (total, HDL y LDL)

Las cifras de colesterol total encontradas, así como las de colesterol LDL y HDL en sangre de cordón fueron similares en los CIR que posteriormente realizaron crecimiento recuperador y en los que no lo realizaron.

En la literatura, hay datos contradictorios en cuanto a la correlación del perfil lipoproteico en sangre de cordón y su correlación con parámetros de desarrollo fetal según señalan García Díaz JD et al.(94) .Éstos destacan en su estudio prospectivo de una cohorte de 265 niños una falta de

relación entre las concentraciones lipídicas y los parámetros antropométricos; señalan la disparidad entre los resultados de los estudios que han analizado este punto, decantándose por una falta de influencia clara de los indicadores de desarrollo fetal en el perfil lipídico del recién nacido: según esto, los CIR no tendrían un perfil lipídico diferente detectable en la sangre de cordón.

Este hecho no prejuzga sin embargo la posibilidad de que posteriormente, durante la infancia, sí puedan surgir efectos dependientes o relacionados con el peso bajo al nacer. Estos efectos podrían depender de una mayor resistencia insulínica, de origen genético o adquirida durante la etapa fetal, con la interacción de factores nutricionales y del estilo de vida. Así, autores como Leunissen et al. encuentran en un estudio observacional realizado entre CIR que aquéllos con una ganancia de peso rápida durante los primeros tres meses de vida tienen en la edad adulta precoz unos niveles de colesterol HDL menores y un índice mayor colesterol total/colesterol HDL(34).

En nuestro estudio la comparativa se realizó dentro del propio grupo CIR y no con una población control; no obstante, no se encontraron tampoco diferencias en el perfil lipídico de la sangre de cordón que pudieran diferenciar quiénes iban a tener más posibilidades de un crecimiento recuperador y quiénes no.

En relación a las cifras de colesterol total así como las de colesterol LDL y HDL en el seguimiento durante el primer año de vida, fueron similares en los CIR que posteriormente realizaron crecimiento recuperador y en los que no lo consiguieron.

Este dato coincide con los hallazgos mostrados por el estudio prospectivo ya mencionado realizado por Soto et al. a una población CIR. En éste, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de colesterol entre el grupo CIR y el grupo

control(39). Además, estratificando a los CIR en los que hicieron crecimiento recuperador y los que no, tampoco encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Así, la cifra de colesterol no parece ser un buen indicador de futura patología endocrinometabólica al menos en estadios tempranos. Es posible que, de realizarse un seguimiento más prolongado, estas cifras pudieran verse alteradas en el contexto del síndrome metabólico.

Triglicéridos

En el presente estudio, tampoco se encontraron diferencias significativas en las cifras de triglicéridos en el seguimiento de los CIR, excepto en la cifra de triglicéridos a los 12 meses (siendo mayor en el grupo que realizó crecimiento recuperador -media de 119,31 mg/dl- que en el grupo que no realizó dicho crecimiento-79,11 mg/dl).

Por tanto, esto iría a favor de un cambio precoz-ya al año de vida, y diferenciador, entre ambos grupos; así, los CIR con crecimiento recuperador tendrían tendencia a unas cifras mayores de triglicéridos.

En el estudio de Leunissen et. al ya comentado en el apartado anterior se describe la presencia de niveles de triglicéridos mayores de forma significativa en una edad adulta temprana en aquéllos con una ganancia rápida de peso en los tres primeros meses de vida(34). Soto et al. también mencionado en este mismo apartado, encuentran una tendencia a niveles de triglicéridos mayores en la población CIR respecto a la población control ya al año de edad(39). Sin embargo, al valorar la diferencia entre los CIR que realizan crecimiento recuperador y los que no (de peso y/o de

talla), no encuentran diferencias estadísticamente significativas al año de vida.

Estudios previos indican que el desarrollo de resistencia insulínica puede estar relacionado con una interacción entre el peso al nacimiento y la tasa de crecimiento postnatal(45). Por otro lado, el nivel de triglicéridos séricos es aceptado como buen indicador de resistencia insulínica(95). Podríamos explicar los hallazgos del presente estudio en relación a los triglicéridos teniendo en cuenta esto y una tendencia mayor a resistencia insulínica en los CIR con crecimiento recuperador rápido: habría datos precoces en la población CIR con crecimiento recuperador rápido de futura patología endocrinometabólica. Serían necesarios no obstante más estudios, con un tamaño muestral mayor, para confirmar este hallazgo.

HORMONAS Y FACTORES DE CRECIMIENTO

Insulina y HOMA

Como ya se ha comentado con anterioridad, los adultos que han tenido una restricción en el crecimiento intrauterino, y más si han tenido un crecimiento recuperador rápido, tienen tendencia a tener una resistencia insulínica y a diabetes. Los niveles de insulina basales parecen ser un parámetro adecuado para estimar la sensibilidad insulínica en niños no diabéticos(96).

En nuestro estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las medias de las cifras de insulina en ayuno ni en el índice HOMA durante el seguimiento en ninguno de los grupos durante el primer año de vida. Esto puede deberse a la precocidad en las mediciones: quizás, de haber realizado un seguimiento más prolongado, se podrían haber encontrado diferencias puesto que la tendencia con el tiempo parece ser a una alteración en la regulación de la glucemia. Por otro lado, no hubo homogeneidad probablemente a la hora de realizar la extracción

sanguínea para medir la insulina y la glucosa. Como ya se ha comentado con anterioridad, es posible que algunos de los niños no estuvieran en ayunas, dificultando por ello una interpretación correcta de los resultados.

En el estudio CASyMIR mencionado anteriormente, encontraron diferencias significativas en la cifra de insulina en la sangre de cordón entre los CIR y un grupo control, con cifras menores de insulina en ayunas en la sangre de cordón de los CIR(91); sin embargo, al año de vida no encontraron dichas diferencias. En todo caso, en el presente estudio los grupos diferenciados en la comparación son el de los que realizaron crecimiento recuperador frente al que no, no habiendo un grupo control de niños sin CIR con el que hacer dicha comparación como en el estudio CASyMIR.

El estudio de Soto et al. ya mencionado en apartados anteriores, además de realizar una comparativa en los niveles de insulina entre los CIR y un grupo control, lo ampliaron a los subgrupos de CIR que realizaron crecimiento recuperador y a los que no (39). Encontraron niveles de insulina en ayunas (y péptido C) menores en los CIR que en el grupo control. Sin embargo, al año de vida no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (CIR y no CIR) en la insulina en ayunas ni en la secreción insulínica durante un test de tolerancia a la glucosa. En cuanto a los subgrupos dentro de los CIR, encontraron que los que realizaron crecimiento recuperador presentaban unos niveles mayores de insulina en ayunas que los CIR sin dicho crecimiento o los no CIR al año de vida. No encontraron sin embargo diferencias estadísticamente significativas en la secreción insulínica.

En estudios experimentales con animales en los que se provoca una restricción al crecimiento intrauterino se ha observado una disminución de la masa pancreática, con un nivel de insulina

sanguínea y de respuesta en la secreción de insulina baja comparada con los grupos control(97). La restricción de proteínas en la dieta durante la gestación y lactancia en modelos animales con ratas, que da lugar a una restricción moderada al crecimiento intrauterino, provoca también una reducción en la masa de células β , el contenido de insulina y su liberación en la descendencia, observando una intolerancia a la glucosa cuando ésta alcanza la edad adulta; las de sexo femenino son especialmente susceptibles en la mitad de la gestación y las de sexo masculino al final de ésta(98).

Por otro lado, diferenciando a los que realizan crecimiento recuperador rápido de los que no, se pueden observar diferencias precoces ya en modelos animales: la intolerancia a la glucosa observada en cerdos jóvenes está probablemente vinculada a la resistencia insulínica y al crecimiento precoz recuperador en cerdos CIR(99) ; por otro lado, resultados de estudios en ratas muestran que no sólo el bajo peso en sí mismo sino también el crecimiento recuperador en sí es en parte responsable de los efectos de programación observados en una edad posterior(100) .Las ratas con un crecimiento intrauterino retrasado acumulan más grasa corporal cuando se sobrealimentan postnatalmente.

En humanos, el bajo peso se ha asociado con un aumento en el riesgo de patología coronaria, diabetes tipo 2, especialmente si la tasa de crecimiento ha sido alta en el periodo postnatal precoz(101). El crecimiento restringido seguido de crecimiento recuperador postnatal precoz puede ser un factor de riesgo para obesidad más tardía y riesgo de enfermedad; el desarrollo de una resistencia insulínica y un aumento de la adiposidad central pueden ser el motivo de este modelo de crecimiento. Las vías a través de las cuales el desarrollo de la composición corporal puede dar lugar a riesgo de patología pueden ser fundamentalmente dos: en primer lugar, el pobre

crecimiento durante la vida fetal y la infancia puede dar lugar a una disminución en la masa corporal, disminuyendo así la capacidad metabólica para tolerar una dieta rica en energía; en segundo lugar, el crecimiento recuperador rápido y la ganancia ponderal rápida en la infancia dirige de forma desproporcionada la energía a un acúmulo en el tejido adiposo, particularmente en el abdomen, aumentando de esta forma la carga metabólica. Los tejidos con disminución crónica en los niveles de insulina y de IGF durante la etapa fetal, una vez expuestos postnatalmente a altas concentraciones de estas dos hormonas, pueden actuar de manera que se desarrolle una resistencia a la insulina como respuesta metabólica de supervivencia para la defensa en contra de la hipoglucemia.

En el estudio realizado por nosotros, no se encuentran alteraciones precoces diferenciadoras entre los niños CIR que hacen crecimiento recuperador y los que no lo hacen, al menos en el primer año de vida. Dado que parece que está clara la relación del crecimiento recuperador con una mayor resistencia insulínica y alteraciones en la tolerancia de la glucosa tanto en modelos animales como en humanos tal y como se ha expresado en este apartado, es posible que si se hubiera ampliado el tamaño muestral se hubieran encontrado diferencias significativas. Además, de haber realizado un seguimiento más prolongado de nuestros pacientes en algún momento se hubieran detectado diferencias estadísticamente significativas en estos índices. El momento en el que se hubieran detectado dichas diferencias marcaría el periodo a partir del cual se podrían detectar unos marcadores precoces de futura patología endocrinológica. Además, hubiera sido interesante haber medido los pliegues cutáneos durante el seguimiento para tener una idea mejor de la composición corporal de ambos grupos diferenciados y la relación de éstos con los índices de insulina y HOMA como posibles marcadores precoces.

IGF-1 e IGF-BP 3

En las últimas décadas, se ha visto una relación fuerte entre algunas hormonas y proteínas séricas y el crecimiento fetal. Los IGFs han mostrado un papel importante en el crecimiento fetal y postnatal así como en el desarrollo. Por otro lado, las IGF-BP (1,2 y 3) que regulan la bioactividad de la IGF-1, están implicadas en el proceso de crecimiento también.

Chen et al. muestran una relación de los niveles séricos en el cordón umbilical de la IGF-1, IGF-BP3 entre otros con el crecimiento fetal : encuentran que el IGF-1 se correlaciona positivamente con el peso y la longitud al nacimiento, sugiriendo que puede ser un marcador útil que refleja la ganancia de peso y longitud(102). EN el periodo fetal, la IGF-1 se une sobre todo a las proteínas transportadoras de IGF-BP1 y a IGF-BP2, mientras que tras el nacimiento el transportador principal es IGF-BP 3.

El estudio CASyMIR confirma esta disminución en la concentración sérica de IGF-1 e IGF-BP3 en la sangre de cordón de los CIR(91).

En el estudio de Albertsson et al. , la mayoría de niños CIR tienen cifras de GH-BP en el rango normal(103). Sin embargo, el IGF-1, IGF-BP3 y leptina fueron significativamente menores que en los grupos control.La secreción GH disminuida y un patrón de secreción de GH alterado, junto con unos niveles séricos bajos de IGF-1 , IGF-BP3 y leptina podrían contribuir a un crecimiento postnatal reducido en el subgrupo de CIR que permanecen pequeños de talla durante su infancia.

La hipótesis del crecimiento “recuperacional” propuesta por Cianfarani, observa que los niños recién nacidos comprometidos en el desarrollo con frecuencia tienen niveles bajos en el suero de

insulina, IGF-1, IGF-BP3 pero altas concentraciones de la hormona de crecimiento (GH), IGF-BP1 e IGF-BP2 en comparación con los recién nacidos con crecimiento normal(104). La normalización de los niveles de insulina y el factor de crecimiento IGF ocurre usualmente durante los primeros 3 meses de la vida postnatal, lo cual coincide con el rápido crecimiento recuperador que ocurre en los niños comprometidos en su desarrollo.

En el presente estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las medias de IGF-1 ni IGF-BP3 durante el seguimiento en el primer año de vida entre el grupo que hizo crecimiento recuperador rápido y el que no lo hizo. Sin embargo, aunque no se encontraron dichas diferencias, partiendo de niveles similares en sangre de cordón de ambos factores en los dos grupos, los niveles en aquéllos que hicieron crecimiento recuperador estuvieron por encima a los 9 y 12 meses. Teniendo en cuenta el papel de estos factores en el crecimiento fetal y postnatal, es probable que si la muestra de pacientes hubiera sido mayor, estas diferencias hubieran sido significativas.

7.3.5. DATOS CARDIOVASCULARES EN EL PRIMER AÑO DE VIDA

TENSIÓN ARTERIAL

La patología cardiovascular está aumentando a nivel mundial de forma significativa. La presencia de una tensión arterial elevada es un factor que acelera el desarrollo de dicha patología. Por ello se utiliza como forma de *screening* de patología cardiovascular.

Diversos estudios epidemiológicos muestran una alta prevalencia de patología cardiovascular en los nacidos con bajo peso. Así, Huxley et al. realizaron una revisión sistemática en la que concluyeron que no sólo el tamaño pequeño al nacimiento, sino también el crecimiento postnatal

acelerado posterior tiende a aumentar la tensión arterial desde la adolescencia(105). Barker sugiere posteriormente que la secuencia de estos hechos podría ser: bajo peso al nacimiento, obesidad posterior y finalmente hipertensión(106); teoriza que son las adaptaciones postnatales en el crecimiento, más que la restricción al mismo más bien, las que causan las elevaciones de la tensión arterial en una etapa precoz de la vida.

Existen datos contradictorios en relación al crecimiento postnatal en los CIR y su relación con la tensión arterial en edades adultas. En el Estudio de Tensión Arterial de Niños de Minneapolis se ve que tasas de ganancia de peso más rápidas en la infancia y adolescencia están asociadas a cifras mayores de tensión arterial sistólica posteriores (107). El estudio de cohortes de Brompton encuentra que la ganancia de peso condicional entre el año y los 5 años muestra una asociación positiva con la tensión sistólica pero no la diastólica(108). Sin embargo, no encuentran asociación con el crecimiento en el primer año de vida. Un estudio finlandés encuentra por el contrario que la ganancia de peso durante el primer año de vida se asocia positivamente con la tensión sistólica pero no la diastólica a los 31 años de vida(109). En el estudio de crecimiento de Barry Caerphilly identifican que una ganancia de peso postnatal rápida en los primeros 5-6 meses de vida pueden influir en una mayor tensión arterial sistólica y diastólica(15); la ganancia ponderal algo más tardía pero durante la infancia puede influir también en niveles mayores de tensión arterial sistólica. Esto sugiere que podría haber diversos periodos durante el crecimiento en la infancia que puedan contribuir al desarrollo de hipertensión de adultos. La heterogeneidad en estos estudios respecto al crecimiento postnatal y su influencia en la tensión arterial puede ser debida a diferencias en el contexto social y biológico, así como estrategias de análisis distintas.

En cuanto a la ganancia ponderal postnatal y su relación con las cifras de tensión arterial ya en la infancia, autores como Min et al. que realizan un seguimiento durante 3 años de niños con bajo

peso encuentran que la ganancia postnatal relativa al peso al nacimiento (diferencia entre el peso a los 3 años y el del nacimiento, dividido por el peso al nacimiento) afecta significativamente el riesgo de tener unos niveles de tensión arterial más altos de forma precoz(110). Así, afirman que el crecimiento postnatal acelerado en la infancia temprana es un factor de riesgo de tensión arterial más elevada a la edad de 3 años ya, especialmente en niños nacidos con bajo peso. Otros autores, como Singhal et al., encuentran relación entre el efecto de la introducción de una dieta enriquecida en nutrientes, el consiguiente crecimiento acelerado en el periodo postnatal precoz y la elevación de la tensión arterial en un estudio prospectivo en el que se valora la tensión a los 6-8 años(14).

En todo caso, se observa heterogeneidad en los estudios a la hora de analizar la relación de la tensión arterial con la ganancia de peso: el momento en el que se valora esta ganancia difiere de unos a otros; unos valoran la ganancia postnatal precoz y otros en etapas más tardías de la infancia. En el estudio de crecimiento ya mencionad de Barry Caerphilly se genera la hipótesis de que es posible que el crecimiento postnatal precoz influya de una forma distinta a la que lo podría hacer el crecimiento en momentos posteriores de la infancia, a través del desarrollo del árbol vascular (diferencias en la relación de fibras de elastina y colágeno en la pared arterial)(15). Además, esto se apoya en estudios como el de Singhal et al. que objetivan que una mayor ganancia ponderal en las dos primeras semanas de vida se asocia con una función endotelial peor entre los 13 y 16 años en recién nacidos pretérmino(111).

En el presente estudio, con el fin de comprobar si existen datos sugestivos de alteraciones en los parámetros cardiovasculares más precozmente aún que en los últimos estudios presentados, se tomó la tensión arterial en cada consulta durante el seguimiento el primer año de vida (a los 3, 6, 9

y 12 meses así como al nacimiento). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de CIR que realizó crecimiento recuperador rápido y el que no en la tensión arterial sistólica ni diastólica en el primer año de vida, salvo al nacimiento (con una tensión arterial sistólica y diastólica mayor en el grupo de recuperadores). La tendencia en ambos grupos fue a un aumento de la tensión arterial (sistólica y diastólica) de forma progresiva durante el primer año de vida: este hallazgo es acorde con las cifras de tensión arterial publicadas como referencia para tensión arterial según edad (61).

Así, no se encontraron las diferencias significativas salvo al nacimiento. Por otra parte, que esta diferencia sólo se viera en ese momento no parece tener valor en sí mismo, y no está descrito en la literatura. No parece razonable que ya desde antes de la realización del crecimiento recuperador rápido la tensión se vea modificada por este mismo factor. Es posible que sean hallazgos debidos al azar puramente o que la propia metodología inherente a la toma de TA en un lactante pueda haber influido en estos resultados. Tal y como se ha comentado en el apartado de sesgos en la recogida de los datos, la tensión arterial es un parámetro sensible al estado del niño y es difícil una recogida fiable y rigurosa del mismo.

Por lo demás, la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en la tensión arterial durante ese primer año de vida está en consonancia con los hallazgos de algunos de los estudios presentados (como el estudio de cohortes de Brompton); en la literatura ya se ha presentado que existen datos contradictorios en relación al crecimiento postnatal muy precoz y su influencia en la tensión arterial posterior (108). Por otro lado, el seguimiento realizado en el presente estudio se ha limitado al primer año de vida; es posible que un seguimiento más prolongado de estos pacientes ofreciera otro tipo de conclusiones.

En todo caso, parece claro que los niños que presentan una restricción al crecimiento intraútero de forma natural crecen más rápido durante los 2 primeros años; además, esto es un factor que se puede asociar con una tensión arterial mayor, lo cual aumenta el riesgo cardiovascular. Por todo ello, sería importante hacer un mayor hincapié en el seguimiento de estos niños en cuanto a su ganancia ponderal y su tensión arterial.

MORFOLOGÍA Y DATOS DE FUNCIONALIDAD CARDIACA

Morfología cardíaca

El corazón es un órgano central en los mecanismos adaptativos a la insuficiencia placentaria y la disfunción cardíaca intrauterina se reconoce como uno de las características esenciales de los CIR. Esta adaptación cardiovascular da lugar a una programación fetal y persiste en forma de disfunción subclínica cardíaca y vascular, así como remodelación en los recién nacidos y resto de niños. Se cree que ésta es un nexo importante en la relación epidemiológica existente entre el CIR y el riesgo aumentado de mortalidad por patología cardiovascular en la edad adulta.

Se ha visto ya intraútero la presencia de parámetros funcionales y morfológicos distintos en los CIR respecto a los fetos con un crecimiento intrauterino normal. Cruz-Lemini et al. identifican por primera vez que algunos cambios en la morfología cardíaca (índice de esfericidad, grosor de las paredes ventriculares, del septo interventricular etc.) que ya se habían descrito tras el nacimiento están presentes intraútero(112). Así, señalan la existencia de corazones más globulosos, postulando que esto puede deberse a la dilatación de cavidades secundaria a la hipoxia: el estrés de las paredes cardíacas secundario a presiones aumentadas (por resistencia vascular placentaria) no daría lugar a una respuesta hipertrófica en las fibras miocárdicas incapaces de este tipo de

respuesta precisamente por esa hipoxia y desnutrición. Así, la compensación es a través de aumentar el radio local de la curvatura, dando lugar a una cavidad más esférica. Proponen además varios de estos parámetros ecocardiográficos como útiles para su uso dentro de una escala que tenga utilidad como predictor de futura patología cardiovascular. Así, muestran que la alteración que algunos de estos parámetros se asocia con hipertensión y remodelación arterial a los 6 meses de vida ya en los CIR. Además, demuestran que estos parámetros son más útiles que factores perinatales (como la edad gestacional de inicio del retraso en el crecimiento) y el doppler fetoplacentario que se suele utilizar para establecer la severidad de los CIR; éstos muestran una asociación débil con los resultados cardiovasculares perinatales.

En el estudio de Crispi et al., en el cual se hizo un estudio prospectivo a una cohorte de niños CIR y a una población control, se hizo una valoración cardiológica a los cinco años de vida. Se analizaron múltiples variables relativas a la morfología y a la funcionalidad cardíaca(53). En cuanto a la morfología cardíaca, encontraron que ya a esa edad existen diferencias estadísticamente significativas en comparación con la población control: los corazones de los CIR parecen tener una geometría y forma del corazón distinta, con ventrículos menos alargados y más globulares. Además, vieron que los cambios aumentaban según la severidad de la restricción al crecimiento intrauterino. En un estudio posterior, en el que estudian a los niños a los 3-6 años de vida, Crispi et al. añaden que esta programación se da en los niños con bajo peso(113), independientemente de la presencia de alteraciones en el Doppler y del percentil de peso: así, se pone en duda el concepto de “constitucionalmente pequeño”, observando corazones globulares no hipertróficos dilatados también en los CIR de presentación tardía.

La existencia de este remodelamiento cardíaco en los CIR generó la hipótesis al diseñar el presente estudio de que aquéllos con un crecimiento recuperador rápido podrían tener también

una morfología cardíaca diferente a los CIR sin dicho crecimiento recuperador. No encontramos estudios que se centraran en estos dos subgrupos dentro de los CIR y la posibilidad de diferencias entre ellos en la morfología cardíaca de forma precoz. Con esta hipótesis, se introdujo en el seguimiento de estos niños una valoración cardiológica a los 9 y 12 meses de vida.

Analizando nuestros resultados, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables que conforman la morfología cardíaca (medidas del septo y pared posterior; mediciones en ambos ventrículos de la longitud base ápex, diámetro basal, índice de esfericidad). Por otro lado, los datos recogidos eran congruentes con los publicados en otros estudios como los mencionados en este apartado. Lo esperable hubiera sido un corazón más globuloso, teniendo en cuenta el mayor riesgo cardiovascular en la edad adulta de los CIR con crecimiento recuperador rápido. Es posible que un tamaño muestral más amplio hubiera permitido encontrar estos hallazgos. Por otro lado, hay que tener en cuenta las dificultades técnicas presentes en el estudio; los niños frecuentemente dificultan, por el llanto o irritabilidad, la realización de unas mediciones precisas en la ecocardio: de hecho, varios de los niños tuvieron que ser re-evaluados por imposibilidad de realizar la prueba por esto y en alguno de los casos no se pudieron recoger algunas variables por este motivo.

Además, dentro de la población analizada y etiquetada como CIR, es bastante posible que se hayan incluido niños constitucionalmente pequeños sin una verdadera restricción al crecimiento intrauterino, interfiriendo así con los resultados.

Sería recomendable por todo ello intentar ampliar el tamaño muestral así como introducir una población control: es posible que así se consiguieran ver diferencias en la morfología cardíaca ya

muy precozmente, puesto que intraútero ya se han visto diferencias en los CIR y a los 3 años hay algún estudio que ya se ha expuesto que detecta dichas diferencias.

Funcionalidad cardíaca

La disfunción cardíaca es uno de los puntos centrales de la restricción al crecimiento intraútero. Además, podría ser un mecanismo clave que explicara la programación cardíaca y el aumento de la mortalidad cardiovascular descrito ya desde hace mucho tiempo en los CIR. Varios estudios demuestran ya intraútero la existencia de signos ecográficos y bioquímicos de disfunción subclínica cardíaca en los CIR (tanto en aquéllos de instauración precoz como en los más leves con un doppler normal de la arteria umbilical); se sugiere una progresión a medida que se deteriora la condición del feto(114). Así, algunos autores muestran en sus estudios la presencia de alteraciones bioquímicas sugestivas de disfunción cardíaca: Chaiworapongsa et al. señala en su estudio que el 4% de los neonatos con un bajo peso al nacimiento tenían unas cifras detectables de troponina I en el cordón umbilical, sugiriendo un daño miocárdico antes del nacimiento(115). Girsén et al. por otro lado muestran niveles aumentados de péptido atrial natriurético(116).

Volviendo nuevamente al estudio de Crispi et al., en éste se muestran diferencias estadísticamente significativas entre los CIR y un grupo control a los cinco años no sólo en la morfología cardíaca sino también en algunos datos específicos de función cardíaca. Además, los cambios cardíacos que muestran son independientes de la obesidad o de un perfil lipídico anormal (aunque la prevalencia de estos factores de riesgo fue muy baja en su estudio)(53). Por esto, se generó una hipótesis en nuestro estudio también en relación con la función cardíaca: también podría haber diferencias significativas entre aquellos CIR con crecimiento recuperador rápido y aquéllos sin dicho crecimiento, dado que los estudios epidemiológicos hablan de un riesgo cardiovascular

aumentado en el primer grupo. Se decidió por ello recoger variables relativas a la función cardíaca sistólica y diastólica a los 9 y 12 meses. Esto se hizo mediante ecocardiograma convencional así como con doppler tisular, puesto que probablemente éste tenga una mayor sensibilidad para la detección de disfunción cardíaca subclínica(114). Los datos recogidos fueran congruentes con los publicados en otros estudios como los mencionados en este apartado.

Función sistólica

No se han encontrado estudios que realicen una comparación en los parámetros postnatales de función sistólica entre los CIR que realizan un crecimiento recuperador rápido y los que no. Por ello, se han analizado estudios que analizan la función sistólica en los CIR (intraútero y/o postnatalmente).

Larsen et al. muestran alteraciones en la función sistólica ya desde la vida intrauterina en los CIR con redistribución, con una disminución respecto a los controles en la velocidad de la onda de sístole ventricular (S') (únicamente en el lado izquierdo)(117). Teorizan que esto puede deberse, entre otras cosas, a una contractilidad reducida debida al daño miocárdico.

Desde el punto de vista de la funcionalidad cardíaca postnatal, Crispi et al. muestran en su estudio que ya a los cinco años, aunque la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue similar entre el grupo CIR y control, el volumen latido era significativamente menor en los CIR severos, compensándose mediante el aumento de la frecuencia cardíaca para mantener el gasto cardíaco(53). Esto se asociaba con disfunción sistólica subclínica longitudinal. Así, observaron picos de velocidades miocárdicas disminuidas: menor

velocidad de la onda de sístole ventricular en la pared lateral, septal del anillo mitral y del tricuspídeo (S' mitral lateral, septal y S' tricuspídea); disminución en el grado de desplazamiento de la porción lateral del anillo de la válvula mitral y tricuspídea (MAPSE y TAPSE respectivamente). Además, estos cambios presentaban una correlación con el grado de severidad de la restricción al crecimiento intrauterino.

A los 3-6 años, en un estudio posterior, Crispi et al. (2012) confirman nuevamente la existencia de disfunción cardiovascular en los CIR. No obstante, observan que existen diferencias entre los CIR de instauración precoz y los tardíos: estos últimos, presentan un volumen latido mayor (al contrario que los CIR precoces)(113); así, si la frecuencia cardíaca es similar, el gasto cardíaco es mayor que en los controles. Los CIR tardíos, al estar expuestos a agresiones prenatales más leves, pueden compensar el compromiso de la función longitudinal de sus fibras aumentando la contractilidad radial (esto se puede valorar por un aumento en el grosor de la pared durante la sístole); sin embargo, los precoces no pueden hacerlo porque la agresión es más grave y necesita aumentar la frecuencia cardíaca para mantener el gasto cardíaco. Por otro lado, observan en los CIR una disminución en el grado de desplazamiento de la porción lateral del anillo de la válvula mitral (MAPSE) y de la velocidad de la onda de sístole ventricular en el anillo mitral y tricuspídeo (S' mitral y tricuspídea) de forma significativa; también una disminución cercana a la significación estadística del grado de desplazamiento de la porción lateral del anillo de la válvula tricuspídea (TAPSE). En definitiva, ven una alteración a los 3-6 años en algunos parámetros de la función sistólica en los CIR precoces y tardíos respecto a los controles.

Cruz-Lemini et al dan un paso más adelante y valoran la asociación entre parámetros perinatales y fetales ecocardiográficos con hipertensión y remodelación arterial a los 6 meses en niños CIR(112). Entre los parámetros de función sistólica medidos intraútero, observan una asociación estadísticamente significativa del MAPSE, TAPSE, S' mitral, S' tricuspídea, tiempo de eyección y z score de contracción isovolumétrica con hipertensión y remodelación arterial. Así, parece que hay algunos sujetos entre los CIR que presentan unos cambios cardiovasculares más marcados intraútero y en los que persisten estos cambios postnatalmente. El ecocardiograma identificaría así prenatalmente a los CIR con mayor riesgo cardiovascular.

En nuestro estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de CIR que realizó crecimiento recuperador rápido y el que no en los parámetros de función sistólica; no obstante, se detectó un valor de *p* cercano a la significación estadística en la fracción de eyección a los 12 meses y en el MAPSE a los 12 meses (ambos valores fueron mayores en el grupo recuperador). Tal y como hemos comentado en apartados anteriores, los CIR con crecimiento recuperador rápido tienen un riesgo cardiovascular aumentado. Teniendo en cuenta este punto, podríamos esperar que a la alteración de la función sistólica que existe en los CIR ya desde la vida fetal, se añadieran otras alteraciones morfológicas y funcionales en el caso del crecimiento recuperador rápido que añadieran riesgo para el padecimiento de futura patología cardiovascular. En todo caso, esto no iría en consonancia con la tendencia en nuestro estudio a valores mayores de MAPSE ni de la fracción de eyección en el grupo con crecimiento recuperador (más bien lo contrario).

Es posible que el tamaño muestral pequeño no haya permitido llegar encontrar diferencias estadísticamente significativas. Además, se ha de tener en cuenta que debido a la morfología característica de los CIR ya descrita con anterioridad, algunas de las medidas ecocardiográficas de función sistólica (como la regla de Simpson, que se utiliza para fracción de eyección ventricular) basadas en una morfología supuesta deberían interpretarse con cautela. Por otro lado, como factor de inclusión en nuestro estudio se utilizó el criterio de percentil de peso menor de 10, con lo cual se habrán incluido en esta población a estudio muchos recién nacidos constitucionalmente pequeños que no tengan alteraciones por este motivo. Además, carecemos de una población control, que permitiría hacer la comparación no sólo entre los dos subgrupos de CIR y aumentar así la capacidad de detección de mayores diferencias con posible significado clínico.

Serían necesarios más estudios con una población CIR más amplia y una población control, estratificando además los valores por grado de restricción al crecimiento intrauterino así como la existencia o no de redistribución vascular.

Función diastólica

La función diastólica depende de la forma del ventrículo, entre otras cosas. Puesto que los CIR tienden a tener un corazón más globular tal y como se ha señalado anteriormente sería esperable encontrar en esta población cambios en parámetros diastólicos. En efecto, Crispi et al. muestran la existencia de diferencias significativas en la diástole de los CIR respecto a los controles a los 5 años, con una relación lineal según la severidad del CIR(53): tiempos E de deceleración mitral y tricuspídeos mayores; velocidades E' menores (mitral septal/lateral y tricuspídeos); E/E' (septal y lateral) mayores en los CIR. En el

estudio posterior de estos mismos autores, ya comentado en apartados anteriores, Crispi et al. confirman la existencia de parámetros sugestivos de alteraciones en la relajación cardíaca en niños CIR a los 3-6 años (fundamentalmente en el ventrículo izquierdo)(113). Por ello, se decidió analizar en nuestro estudio dichos parámetros a los 9 y 12 meses durante el seguimiento en la consulta de cardiología pediátrica.

La mayoría de los estudios en los que han valorado el corazón de los CIR durante su vida intrauterina se han focalizado en el estudio de la función sistólica. Sin embargo, la función diastólica puede ser incluso más susceptible a la hipoxemia y por ello un marcador más sensible y precoz de compromiso fetal.

Recordando la fisiología, el llenado diastólico de los ventrículos es un fenómeno en dos pasos que comprende el llenado pasivo precoz (E) y el llenado tardío tras la contracción atrial (A). La relación E/A suele ir aumentando a lo largo de la maduración fetal: en la vida fetal, al contrario que en la vida postnatal, la diástole depende fundamentalmente de la función atrial. En los CIR hay datos contradictorios según los distintos estudios en relación con la velocidad de estos flujos intraútero: la mayoría de autores han mostrado unas velocidades E y A menores respecto a los fetos sin restricción al crecimiento; otros una relación E/A aumentada(114) y algunos una relación E/A disminuída(118). Esto último podría explicarse por una relajación ventricular menor debido a la hipoxemia. En cuanto a la valoración de estas velocidades medidas con el doppler tisular, autores como Larsen et al. muestran E'/A' aumentada en el ventrículo izquierdo y consideran fundamentalmente A' como marcador de disfunción diastólica(119). En definitiva, ya desde la vida intrauterina hay datos sugestivos de disfunción diastólica en los CIR respecto a los fetos con un

crecimiento normal. Ampliando esto al periodo postnatal inmediato, Sehgal et al. observan en los CIR parámetros compatibles con una persistencia de estas alteraciones en la función diastólica (a los 2-5 días de vida)(120).

Ya se ha mencionado anteriormente la relación de esta afectación de la función cardiaca intraútero en los CIR con otras alteraciones postnatales de forma precoz; Cruz-Lemini et al. , además de mostrar diferencias estadísticamente significativas en varios parámetros indicadores de función diastólica en los CIR durante su vida intrauterina (respecto a controles) señalan la existencia de una correlación entre dichos parámetros y la presencia de hipertensión y remodelamiento arterial a los 6 meses de vida (relación E/A mitral y tricuspídea, tiempo de deceleración mitral y tricuspídea E, velocidad E mitral)(112).

En relación a la función diastólica, en nuestro estudio se encontraron diferencias significativas en la relación E/E' lateral a los 12 meses; también diferencias cercanas a la significación estadística a los 9 meses en este mismo valor, con unas cifras mayores en los niños que realizaron crecimiento recuperador. Esto va en consonancia con el estudio de Crispi et al. mencionado al inicio de este apartado, que encontró valores significativamente mayores de este parámetro(E/E'), indicador de disfunción diastólica, en los CIR respecto a los controles a los 5 años de vida(53).

Partiendo del hecho de que los CIR presentan una alteración diastólica ya desde la vida intrauterina y que puede persistir en la infancia, podríamos deducir de nuestros resultados que los CIR que hacen un crecimiento recuperador rápido podrían tener una tendencia mayor a disfunción diastólica subclínica, que sólo podría identificarse mediante

ecocardiograma. Esto apoyaría la teoría de un remodelamiento cardíaco como causa contribuyente a la predisposición aumentada a patología cardiovascular en la edad adulta en los CIR con crecimiento recuperador rápido. No se han encontrado estudios publicados hasta el momento que señalen este tipo de relación.

Se ha de tener en cuenta que en nuestro estudio no se hizo una diferenciación entre aquellos CIR severos o con afectación de los flujos y los que podrían ser “constitucionalmente pequeños”. No obstante, ya se han mencionado anteriormente estudios en los que incluso en estos pequeños para la edad gestacional sin restricción importante al crecimiento intrauterino presentan disfunción cardíaca subclínica. Por otro lado, disponer de una población control hubiera contribuido a obtener una información más precisa y completa para extraer conclusiones. Son necesarios más estudios prospectivos en humanos para ampliar estas lagunas en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad cardiovascular en los CIR.

7.4. HIPÓTESIS FUTURA: PERIODOS VENTANA DE ACTUACIÓN

Como hemos analizado ya, en nuestro estudio se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la función diastólica en los CIR que habían hecho un crecimiento recuperador el primer año de vida. Por otro lado, la función diastólica depende de la forma del ventrículo y es un marcador sensible y precoz de compromiso fetal. Teniendo en cuenta todo esto, nuestros hallazgos apoyan la existencia de un remodelamiento cardiaco como causa contribuyente de patología cardiovascular en la edad adulta.

El riesgo cardiovascular aumentado de los CIR que hacen un crecimiento recuperador podría deberse no únicamente a factores endocrinometabólicos por lo tanto sino a un remodelamiento en la morfología cardiovascular y a modificaciones secundarias en la función cardiaca desde intraútero y exacerbadas por el propio crecimiento postnatal acelerado.

La programación metabólica y la cardiaca conjuntamente contribuirían en el desarrollo de futura patología cardiovascular y endocrinometabólica desde edades muy tempranas. Sin embargo, en la literatura se expone un mejor neurodesarrollo en aquellos CIR que hacen crecimiento recuperador(121-124). A la vista de la contraposición entre lo que parecería mejor desde el punto de vista endocrinometabólico y cardiovascular (un crecimiento postnatal más lento) y el neurológico, sería importante realizar estudios para encontrar los periodos ventana en los que actuar; por un lado, en el factor cardiovascular y endocrinometabólico, y por otro en el factor neurológico. Todo ello, con el fin de optimizar el desarrollo de estos niños con la mayor expectativa y calidad de vida posibles.

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. No hemos encontrado correlación directa en la población CIR entre la presencia de complicaciones durante el embarazo, la antropometría materna durante el mismo, el tabaquismo materno y la presencia o ausencia de un crecimiento recuperador.
2. Las características propias de los niños analizadas (en cuanto a sexo, raza y prematuridad) o la presencia o duración de la lactancia materna tampoco influyeron en la presencia de un crecimiento recuperador en los CIR.
3. Se observa una proporción mayor de niños que realizan un crecimiento recuperador en el primer año de vida entre los CIR severos que entre los leves-moderados. La gran mayoría de los niños que realizaron crecimiento recuperador lo hicieron en los primeros tres meses de vida.
4. Existe una tendencia entre nuestros niños CIR a un aumento de peso proporcionalmente más rápido que de longitud en los primeros tres meses.
5. No hemos encontrado marcadores analíticos precoces salvo la cifra de triglicéridos en los niños CIR con crecimiento recuperador: los triglicéridos en sangre fueron significativamente mayores a los 12 meses en este grupo. Podría proponerse dicho parámetro como marcador precoz en la población CIR de futura patología endocrinometabólica. Sin embargo, no parece que la cifra de glucosa, insulina basal, HOMA, IGF-1 e IGF-BP 3 ni de colesterol pueda utilizarse como elemento diferenciador ni posible marcador precoz de patología endocrinometabólica en los CIR que presentan un crecimiento recuperador. Así, es posible que

la presencia de unos niveles más altos de triglicéridos en la población que realiza un crecimiento recuperador el primer año de vida sea primaria y no secundaria a una resistencia insulínica.

6. No podemos deducir de nuestro estudio que la tensión arterial fuera mayor a lo largo del seguimiento durante el primer año de vida en aquellos CIR con un crecimiento recuperador. Esto apoyaría la teoría de que puede ser el crecimiento postnatal tardío el que influya en el desarrollo de una hipertensión arterial más que el crecimiento postnatal precoz.
7. No hemos encontrado alteraciones precoces en la morfología cardíaca de los CIR que hacen un crecimiento recuperador en el primer año respecto a aquéllos que no lo hacen. Sin embargo, sí se encontraron diferencias significativas en la función diastólica (y diferencias cercanas a la significación estadística en la función sistólica). Podría existir un remodelamiento cardíaco en los CIR que hacen crecimiento recuperador en el primer año.
8. Dado que tal y como se ha visto en la literatura, los CIR que hacen un crecimiento recuperador tienen más riesgo de patología endocrinometabólica, sería necesario programar estudios a partir del año de vida y en la primera infancia para ver en qué momento los recuperadores de peso tienen ya más alteraciones precoces. Así, se podría incidir de una forma más dirigida en la vigilancia del crecimiento recuperador así como en las recomendaciones de no exposición a otros factores de riesgo (tabaquismo primario y secundario, obesidad), promoción de ejercicio y actividad física para prevenir la progresión a una patología endocrinometabólica y cardiovascular. Aconsejamos por todo ello un seguimiento cardiológico y endocrinometabólico de estos niños CIR a lo largo de la infancia.

BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Resnik R, Lockwood CL, Levine D, Baars V. Fetal growth restriction: evaluation and management. En UptoDate, Kim Ms (Ed), UptoDate. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health 2011.
2. Divon M, Levine D, Baars V. Diagnosis of fetal growth restriction. En UptoDate, Kim Ms (Ed), UptoDate. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health 2011.
3. Mandy GT, Weisman L, Kim M. Small for Gestational Age Infant. En UptoDate, Kim Ms (Ed), UptoDate. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health 2012.
4. Boguszewski MC, Mericq V, Bergada I, Damiani D, Belgorosky A, Gunczler P, et al. Latin American consensus: children born small for gestational age. BMC Pediatr. 11. England 2011. p. 66.
5. Neerhof MG, Thaete LG. The fetal response to chronic placental insufficiency. Semin Perinatol. 32. United States 2008. p. 201-5.
6. Resnik R. Intrauterine growth restriction. Obstet Gynecol. 99. United States 2002. p. 490-6.
7. Uerpaiojkit B, Chan L, Reece AE, Martinez E, Mari G. Cerebellar Doppler velocimetry in the appropriate- and small-for-gestational-age fetus. Obstet Gynecol. 87. United States 1996. p. 989-93.
8. Cloherty J, Eichenwald E, Hansen A, Stark A. Manual de Neonatología. Edición 7. Madrid: Editorial Lippincott; 2012.
9. Boito S, Struijk PC, Ursem NT, Fedele L, Wladimiroff JW. Fetal brain/liver volume ratio and umbilical volume flow parameters relative to normal and abnormal human development. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003;21(3):256-61.
10. Cetin I, Corbetta C, Sereni LP, Marconi AM, Bozzetti P, Pardi G, et al. Umbilical amino acid concentrations in normal and growth-retarded fetuses sampled in utero by cordocentesis. Am J Obstet Gynecol. 162. United States 1990. p. 253-61.
11. Nusken KD, Dotsch J, Rauh M, Rascher W, Schneider H. Uteroplacental insufficiency after bilateral uterine artery ligation in the rat: impact on postnatal glucose and lipid metabolism and evidence for metabolic programming of the offspring by sham operation. Endocrinology. 149. United States 2008. p. 1056-63.
12. Plank C, Ostreicher I, Hartner A, Marek I, Struwe FG, Amann K, et al. Intrauterine growth

retardation aggravates the course of acute mesangioproliferative glomerulonephritis in the rat. *Kidney Int.* 70. United States2006. p. 1974-82.

13. Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP, Osmond C, Barker DJ, Hales CN, et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet.* 351. England1998. p. 173-7.

14. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Kennedy K, Stephenson T, Elias-Jones A, et al. Promotion of faster weight gain in infants born small for gestational age: is there an adverse effect on later blood pressure? *Circulation.* 115. United States2007. p. 213-20.

15. Ben-Shlomo Y, McCarthy A, Hughes R, Tilling K, Davies D, Smith GD. Immediate postnatal growth is associated with blood pressure in young adulthood: the Barry Caerphilly Growth Study. *Hypertension.* 52. United States2008. p. 638-44.

16. Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano, OPS/OMS. Boletín de Salud Perinatal2000. p. 7-9.

17. Procianoy RS, Garcia-Prats JA, Adams JM, Silvers A, Rudolph AJ. Hyaline membrane disease and intraventricular haemorrhage in small for gestational age infants. *Arch Dis Child.* 1980;55(7):502-5.

18. Manzanares S, Sanchez-Gila M, Moreno-Martinez MD, Ramirez-Arredondo A, Pineda A. Perinatal outcomes in preterm growth-restricted twins: effects of gestational age and fetal condition. *Twin Res Hum Genet.* 16. England2013. p. 727-31.

19. Odibo AO, McDonald RE, Stamilio DM, Ural SH, Macones GA. Perinatal outcomes in growth-restricted twins compared with age-matched growth-restricted singletons. *Am J Perinatol.* 2005;22(5):269-73.

20. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol.* 182. United States2000. p. 198-206.

21. Gortner L, Wauer RR, Stock GJ, Reiter HL, Reiss I, Jorch G, et al. Neonatal outcome in small for gestational age infants: do they really better? *J Perinat Med.* 1999;27(6):484-9.

22. Bardin C, Zelkowitz P, Papageorgiou A. Outcome of small-for-gestational age and appropriate-for-gestational age infants born before 27 weeks of gestation. *Pediatrics.* 1997;100(2):E4.

23. Engineer N, Kumar S. Perinatal variables and neonatal outcomes in severely growth restricted preterm fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(9):1174-81.

24. Aucott SW, Donohue PK, Northington FJ. Increased morbidity in severe early intrauterine growth restriction. *J Perinatol.* 24. United States2004. p. 435-40.
25. Lackman F, Capewell V, Richardson B, daSilva O, Gagnon R. The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards. *Am J Obstet Gynecol.* 184. United States2001. p. 946-53.
26. Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 191. United States2004. p. 481-7.
27. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet.* 2. England1989. p. 577-80.
28. Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ.* 1990;301(6746):259-62.
29. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia.* 1993;36(1):62-7.
30. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics.* 115. United States2005. p. e290-6.
31. Eriksson JG, Osmond C, Kajantie E, Forsen TJ, Barker DJ. Patterns of growth among children who later develop type 2 diabetes or its risk factors. *Diabetologia.* 2006;49(12):2853-8.
32. Reinehr T, Kleber M, Toschke AM. Small for gestational age status is associated with metabolic syndrome in overweight children. *Eur J Endocrinol.* 160. England2009. p. 579-84.
33. Brufani C, Grossi A, Fintini D, Tozzi A, Nocerino V, Patera PI, et al. Obese children with low birth weight demonstrate impaired beta-cell function during oral glucose tolerance test. *J Clin Endocrinol Metab.* 94. United States2009. p. 4448-52.
34. Leunissen RW, Kerkhof GF, Stijnen T, Hokken-Koelega A. Timing and tempo of first-year rapid growth in relation to cardiovascular and metabolic risk profile in early adulthood. *JAMA.* 301. United States2009. p. 2234-42.
35. Meas T, Deghmoun S, Alberti C, Carreira E, Armoogum P, Chevenne D, et al. Independent effects of weight gain and fetal programming on metabolic complications in adults born small for gestational age. *Diabetologia.* 2010;53(5):907-13.

-
36. Chernausk SD. Update: consequences of abnormal fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;74(5):1189-95.
37. Neitzke U, Harder T, Plagemann A. Intrauterine growth restriction and developmental programming of the metabolic syndrome: a critical appraisal. *Microcirculation.* 2011;18(4):304-11.
38. Thorn SR, Rozance PJ, Brown LD, Hay WW, Jr. The intrauterine growth restriction phenotype: fetal adaptations and potential implications for later life insulin resistance and diabetes. *Semin Reprod Med.* 2011;29(3):225-36.
39. Soto N, Bazaes RA, Peña V, Salazar T, Avila A, Iñiguez G, et al. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3645-50.
40. Mericq V, Ong KK, Bazaes R, Pena V, Avila A, Salazar T, et al. Longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion from birth to age three years in small- and appropriate-for-gestational-age children. *Diabetologia.* 2005;48(12):2609-14.
41. Huxley R, Owen CG, Whincup PH, Cook DG, Rich-Edwards J, Smith GD, et al. Is birth weight a risk factor for ischemic heart disease in later life? *Am J Clin Nutr.* 85. United States 2007. p. 1244-50.
42. Hubinette A, Cnattingius S, Ekbom A, de Faire U, Kramer M, Lichtenstein P. Birthweight, early environment, and genetics: a study of twins discordant for acute myocardial infarction. *Lancet.* 357. England 2001. p. 1997-2001.
43. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ.* 1989;298(6673):564-7.
44. Kaijser M, Bonamy AK, Akre O, Cnattingius S, Granath F, Norman M, et al. Perinatal risk factors for ischemic heart disease: disentangling the roles of birth weight and preterm birth. *Circulation.* 117. United States 2008. p. 405-10.
45. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJ. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ.* 1999;318(7181):427-31.
46. Leon DA, Lithell HO, Vagero D, Koupilova I, Mohsen R, Berglund L, et al. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915-29. *BMJ.* 1998;317(7153):241-5.

-
47. Hochberg Z, Feil R, Constancia M, Fraga M, Junien C, Carel JC, et al. Child health, developmental plasticity, and epigenetic programming. *Endocr Rev.* 32. United States 2011. p. 159-224.
48. Santos MS, Joles JA. Early determinants of cardiovascular disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26(5):581-97.
49. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards J, Kleinman KP, Gillman MW. Size at birth, infant growth, and blood pressure at three years of age. *J Pediatr.* 151. United States 2007. p. 670-4.
50. Hemachandra AH, Howards PP, Furth SL, Klebanoff MA. Birth weight, postnatal growth, and risk for high blood pressure at 7 years of age: results from the Collaborative Perinatal Project. *Pediatrics.* 119. United States 2007. p. e1264-70.
51. Adair LS, Martorell R, Stein AD, Hallal PC, Sachdev HS, Prabhakaran D, et al. Size at birth, weight gain in infancy and childhood, and adult blood pressure in 5 low- and middle-income-country cohorts: when does weight gain matter? *Am J Clin Nutr.* 89. United States 2009. p. 1383-92.
52. Fattal-Valevski A, Bassan H, Bernheim J, Redianu B, Leitner Y, Harel S. Blood pressure values in 8-12 year old children with a history of intrauterine growth retardation. *Isr Med Assoc J.* 2011;13(8):480-4.
53. Crispi F, Bijmens B, Figueras F, Bartrons J, Eixarch E, Le Noble F, et al. Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. *Circulation.* 121. United States 2010. p. 2427-36.
54. Claris O, Beltrand J, Levy-Marchal C. Consequences of intrauterine growth and early neonatal catch-up growth. *Semin Perinatol.* 34. United States 2010. p. 207-10.
55. Ong KK, Petry CJ, Emmett PM, Sandhu MS, Kiess W, Hales CN, et al. Insulin sensitivity and secretion in normal children related to size at birth, postnatal growth, and plasma insulin-like growth factor-I levels. *Diabetologia.* 2004;47(6):1064-70.
56. Bowers K, Liu G, Wang P, Ye T, Tian Z, Liu E, et al. Birth weight, postnatal weight change, and risk for high blood pressure among chinese children. *Pediatrics.* 127. United States 2011. p. e1272-9.
57. Thompson C, Syddall H, Rodin I, Osmond C, Barker DJ. Birth weight and the risk of depressive disorder in late life. *Br J Psychiatry.* 2001;179:450-5.

58. Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández A, López Siguero JP, López D, Sánchez E. Estudios Españoles de Crecimiento. Disponible en:<http://www.aeped.es/noticias/estudios-espanoles-crecimiento-2010>.
59. Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández Ramos C, Lizárraga A. Curvas y tablas de crecimiento (estudios longitudinal y transversal) Bilbao: Elkar; [cited 2004].
60. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18(6):571-7.
61. Adolescents NHBPEPWGoHBPICa. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
62. Barker DJ, Osmond C, Forsén TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med*. 2005;353(17):1802-9.
63. Ananth CV, Peedicayil A, Savitz DA. Effect of hypertensive diseases in pregnancy on birthweight, gestational duration, and small-for-gestational-age births. *Epidemiology*. 1995;6(4):391-5.
64. Serrano JJ, De La Torre AJ, Muñoz MDC, Arjona JE. Incidencia y características epidemiológicas del crecimiento intrauterino restringido en el Hospital Universitario Reina Sofía. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*. 2009;36(06):209-14.
65. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Murphy KE, Beyene J, Ohlsson A. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 146. Ireland2009. p. 138-48.
66. Carbillon L. Cerebral palsy and restricted growth status at birth: population-based case-control study. *BJOG*. 116. England2009. p. 735-6; author reply 6.
67. Selling KE, Carstensen J, Finnström O, Sydsjö G. Intergenerational effects of preterm birth and reduced intrauterine growth: a population-based study of Swedish mother-offspring pairs. *BJOG*. 2006;113(4):430-40.
68. Rosenberg A. The IUGR newborn. *Semin Perinatol*. 2008;32(3):219-24.
69. Hoffman ML, Rokosa MA, Zinn SA, Hoagland TA, Govoni KE. Poor maternal nutrition during gestation in sheep reduces circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 in offspring. *Domest Anim Endocrinol*. 2014;49:39-48.

70. Symonds ME, Sebert SP, Hyatt MA, Budge H. Nutritional programming of the metabolic syndrome. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5(11):604-10.
71. Liotto N, Miozzo M, Gianni ML, Taroni F, Morlacchi L, Piemontese P, et al. [Early nutrition: the role of genetics and epigenetics]. *Pediatr Med Chir*. 2009;31(2):65-71.
72. Pombo M, Castro-Feijóo L, Cabanas Rodríguez P. El niño de talla baja. *El niño de talla baja. Protoc diagn ter pediatr*. 2011;1:236-54.
73. Paisán L, Sota I, Muga O, Imaz M. El recién nacido de bajo peso. 2ª Edición. *Protocolos de Neonatología de la Sociedad Española de Pediatría*. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2008. <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-neonatologia2008>.
74. Aagaard-Tillery KM, Porter TF, Lane RH, Varner MW, Lacoursiere DY. In utero tobacco exposure is associated with modified effects of maternal factors on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol*. 198. United States 2008. p. 66 e1-6.
75. Vielwerth SE, Jensen RB, Larsen T, Greisen G. The impact of maternal smoking on fetal and infant growth. *Early Hum Dev*. 2007;83(8):491-5.
76. Fenercioglu AK, Tamer I, Karatekin G, Nuhoglu A. Impaired postnatal growth of infants prenatally exposed to cigarette smoking. *Tohoku J Exp Med*. 218. Japan 2009. p. 221-8.
77. de Wit CC, Sas TCJ, Wit JM, Cutfield WS. Patterns of Catch-Up Growth. *The Journal of Pediatrics*. 162(2):415-20.
78. Krauel Vidal X, Figueras Aloy J, Natal Pujol A, Iglesias Platas I, Moro Serrano M, Fernandez Perez C, et al. [Reduced postnatal growth in very low birth weight newborns with GE < or = 32 weeks in Spain]. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68(3):206-12.
79. Labayen I, Moreno LA, Ruiz JR, González-Gross M, Wärnberg J, Breidenassel C, et al. Small birth weight and later body composition and fat distribution in adolescents: the Avena study. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(7):1680-6.
80. Nieto A, Matorras R, Serra M, Cortes J. Crecimiento intrauterino retardado: evolución antropométrica al 6º mes de vida postnatal. *Rev soc obstet ginecol prov B Aires* 1996. p. 301-7.
81. Nieto Díaz A, Villar J, Patrón Rodríguez C, Matorras Weinig R, Serra Sevilla M, Tacuri Cevallos C, et al. Obstetricia Crecimiento intrauterino retardado: evolución antropométrica a los seis años de vida postnatal. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. 1998;41(7):389-93.
82. Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ. Fetal origins of adult disease-the hypothesis revisited. *BMJ*. 1999;319(7204):245-9.

83. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ*. 2000;320(7240):967-71.
84. Karaolis-Danckert N, Buyken AE, Bolzenius K, Perim de Faria C, Lentze MJ, Kroke A. Rapid growth among term children whose birth weight was appropriate for gestational age has a longer lasting effect on body fat percentage than on body mass index. *Am J Clin Nutr*. 84. United States 2006. p. 1449-55.
85. Henderson G, Fahey T, McGuire W. Multicomponent fortification of human breast milk for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):CD004866.
86. Arenz S, von Kries R. Protective effect of breastfeeding against obesity in childhood. Can a meta-analysis of observational studies help to validate the hypothesis? *Adv Exp Med Biol*. 2005;569:40-8.
87. Hernández MT. Epidemiología de la lactancia materna. Prevalencia y tendencias de la lactancia materna en el mundo y en España. *Lactancia materna: guía para profesionales*. Monografías de la A.E.P. nº5: Ergon; 2004. p. 31-45.
88. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Smith GD, Cook DG. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics*. 115. United States 2005. p. 1367-77.
89. Karaolis-Danckert N, Gunther AL, Kroke A, Hornberg C, Buyken AE. How early dietary factors modify the effect of rapid weight gain in infancy on subsequent body-composition development in term children whose birth weight was appropriate for gestational age. *Am J Clin Nutr*. 86. United States 2007. p. 1700-8.
90. Procter SB, Holcomb CA. Breastfeeding duration and childhood overweight among low-income children in Kansas, 1998-2002. *Am J Public Health*. 98. United States 2008. p. 106-10.
91. Verkauskiene R, Beltrand J, Claris O, Chevenne D, Deghmoun S, Dorgeret S, et al. Impact of fetal growth restriction on body composition and hormonal status at birth in infants of small and appropriate weight for gestational age. *Eur J Endocrinol*. 157. England 2007. p. 605-12.
92. Lim JS, Lee JA, Hwang JS, Shin CH, Yang SW. Non-catch-up growth in intrauterine growth-retarded rats showed glucose intolerance and increased expression of PDX-1 mRNA. *Pediatr Int*. 53. Australia: 2011 The Authors. *Pediatrics International* 2011 Japan Pediatric Society.; 2011. p. 181-6.
93. Herrera E, Lopez-Soldado I, Limones M, Amusquivar E, Ramos MP. Lipid metabolism during the perinatal phase, and its implications on postnatal development. *Int J Vitam Nutr Res*. 2006;76(4):216-24.

-
94. Dios García Díaz Jd, Gaspar Blázquez MJ, Bienvenido Villalba M, Granizo Domínguez V, Jiménez Bustos JM. Relationship between lipoprotein profile in cord blood with obstetric variables and anthropometry in newborns. Differences related with sex. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2007;19(05):215-22.
95. McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care*. 2001;24(3):460-4.
96. Huang TT, Johnson MS, Goran MI. Development of a prediction equation for insulin sensitivity from anthropometry and fasting insulin in prepubertal and early pubertal children. *Diabetes Care*. 2002;25(7):1203-10.
97. Yuan QX, Zhou JY, Teng LP, Liu CP, Guo J, Liu LJ, et al. Intrauterine growth retardation leads to the functional change of insulin secretion in the newborn rats. *Horm Metab Res*. 2010;42(7):491-5.
98. Chamson-Reig A, Thyssen SM, Arany E, Hill DJ. Altered pancreatic morphology in the offspring of pregnant rats given reduced dietary protein is time and gender specific. *J Endocrinol*. 191. England2006. p. 83-92.
99. Poore KR, Fowden AL. Insulin sensitivity in juvenile and adult Large White pigs of low and high birthweight. *Diabetologia*. 2004;47(2):340-8.
100. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Deanfield J, Lucas A. Is slower early growth beneficial for long-term cardiovascular health? *Circulation*. 109. United States2004. p. 1108-13.
101. Guilloteau P, Zabielski R, Hammon HM, Metges CC. Adverse effects of nutritional programming during prenatal and early postnatal life, some aspects of regulation and potential prevention and treatments. *J Physiol Pharmacol*. 2009;60 Suppl 3:17-35.
102. Lo HC, Tsao LY, Hsu WY, Chen HN, Yu WK, Chi CY. Relation of cord serum levels of growth hormone, insulin-like growth factors, insulin-like growth factor binding proteins, leptin, and interleukin-6 with birth weight, birth length, and head circumference in term and preterm neonates. *Nutrition*. 18. United States2002. p. 604-8.
103. Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Karlberg J. Children born small-for-gestational age: postnatal growth and hormonal status. *Horm Res*. 49 Suppl 2. Switzerland1998. p. 7-13.
104. Cianfarani S, Germani D, Branca F. Low birthweight and adult insulin resistance: the "catch-up growth" hypothesis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;81(1):F71-3.
105. Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *J Hypertens*. 2000;18(7):815-31.

106. Barker DJ. Fetal programming of coronary heart disease. *Trends Endocrinol Metab.* 13. United States 2002. p. 364-8.
107. Sinaiko AR, Donahue RP, Jacobs DR, Jr., Prineas RJ. Relation of weight and rate of increase in weight during childhood and adolescence to body size, blood pressure, fasting insulin, and lipids in young adults. The Minneapolis Children's Blood Pressure Study. *Circulation.* 1999;99(11):1471-6.
108. Law CM, Shiell AW, Newsome CA, Syddall HE, Shinebourne EA, Fayers PM, et al. Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: a longitudinal study from birth to 22 years of age. *Circulation.* 2002;105(9):1088-92.
109. Jarvelin MR, Sovio U, King V, Lauren L, Xu B, McCarthy MI, et al. Early life factors and blood pressure at age 31 years in the 1966 northern Finland birth cohort. *Hypertension.* 44. United States 2004. p. 838-46.
110. Min JW, Kong KA, Park BH, Hong JH, Park EA, Cho SJ, et al. Effect of postnatal catch-up growth on blood pressure in children at 3 years of age. *J Hum Hypertens.* 21. England 2007. p. 868-74.
111. Singhal A, Lucas A. Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? *Lancet.* 363. England 2004. p. 1642-5.
112. Cruz-Lemini M, Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, Figueras F, Gomez O, Sitges M, et al. A fetal cardiovascular score to predict infant hypertension and arterial remodeling in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(6):552 e1- e22.
113. Crispi F, Figueras F, Cruz-Lemini M, Bartrons J, Bijnsens B, Gratacos E. Cardiovascular programming in children born small for gestational age and relationship with prenatal signs of severity. *Am J Obstet Gynecol.* 207. United States: Inc; 2012. p. 121 e1-9.
114. Comas M, Crispi F, Cruz-Martinez R, Figueras F, Gratacos E. Tissue Doppler echocardiographic markers of cardiac dysfunction in small-for-gestational age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 205. United States: Inc; 2011. p. 57 e1-6.
115. Chaiworapongsa T, Espinoza J, Yoshimatsu J, Kalache K, Edwin S, Blackwell S, et al. Subclinical myocardial injury in small-for-gestational-age neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;11(6):385-90.
116. Girsén A, Ala-Kopsala M, Makikallio K, Vuolteenaho O, Rasanen J. Cardiovascular hemodynamics and umbilical artery N-terminal peptide of proB-type natriuretic peptide in human fetuses with growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(3):296-303.

117. Larsen LU, Sloth E, Petersen OB, Pedersen TF, Sorensen K, Uldbjerg N. Systolic myocardial velocity alterations in the growth-restricted fetus with cerebroplacental redistribution. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(1):62-7.
118. Figueras F, Puerto B, Martinez JM, Cararach V, Vanrell JA. Cardiac function monitoring of fetuses with growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 110. Ireland2003. p. 159-63.
119. Larsen LU, Petersen OB, Sloth E, Uldbjerg N. Color Doppler myocardial imaging demonstrates reduced diastolic tissue velocity in growth retarded fetuses with flow redistribution. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 155. Ireland: 2010 Elsevier Ireland Ltd; 2011. p. 140-5.
120. Sehgal A, Doctor T, Menahem S. Cardiac function and arterial biophysical properties in small for gestational age infants: postnatal manifestations of fetal programming. *J Pediatr.* 2013;163(5):1296-300.
121. Casey PH, Whiteside-Mansell L, Barrett K, Bradley RH, Gargus R. Impact of prenatal and/or postnatal growth problems in low birth weight preterm infants on school-age outcomes: an 8-year longitudinal evaluation. *Pediatrics.* 118. United States2006. p. 1078-86.
122. Arcangeli T, Thilaganathan B, Hooper R, Khan KS, Bhide A. Neurodevelopmental delay in small babies at term: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(3):267-75.
123. Kirkegaard I, Obel C, Hedegaard M, Henriksen TB. Gestational age and birth weight in relation to school performance of 10-year-old children: a follow-up study of children born after 32 completed weeks. *Pediatrics.* 118. United States2006. p. 1600-6.
124. Elgen I, Sommerfelt K. Low birthweight children: coping in school? *Acta Paediatr.* 2002;91(8):939-45.

ANEXOS

10. ANEXOS

10.1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Servicio de Pediatría del Hospital Infanta Cristina

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO

“ÍNDICES PRECOCES DE PATOLOGÍA ENDOCRINO-METABÓLICA Y CARDIOVASCULAR EN LOS NIÑOS CON CRECIMIENTO INTRAUTERINO RETRASADO”

En el Servicio de Pediatría se va a llevar a cabo un proyecto de investigación en el que se va a evaluar, como objetivo principal, la existencia de marcadores precoces (antes del año de vida) de futura patología cardiovascular y endocrinometabólica en población con bajo peso para la edad gestacional que recuperan parámetros de normalidad de peso antes del año de vida. Con esto queremos estudiar si podríamos adelantarnos a la presentación de enfermedades como diabetes, hipercolesterolemia, problemas cardiovasculares en estos niños y así poder mejorar su calidad de vida futura.

Para la realización de este estudio, será necesario que recojamos una serie de datos de su hijo en relación a varios aspectos relativos al embarazo, parto, datos antropométricos. Asimismo, se hará un seguimiento del niño durante el primer año para valorar parámetros nutricionales (clínicos y analíticos) así como cardiológicos (mediante realización de ecografía cardíaca).

Este estudio no entraña riesgo para la salud de su hijo, puesto que se trata de un estudio observacional descriptivo.

Nos gustaría poder contar con su colaboración en este estudio. Si ahora deciden participar en él pero posteriormente cambian de opinión, pueden dejar de colaborar en el momento que lo deseen sin tener que explicar ni justificar su cambio de opinión.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

(Art. 10 de la Ley General de Sanidad del 24/4/1986)

D./Dña., mayor de edad, con D.N.I., vecino/a de

Calle..... n°....., teléfono.....,

Como padre/madre o tutor del niño/a.....

MANIFIESTO:

Que he sido informado/a por el/la Dr./Dra., en fecha(y que me ha sido entregada copia de la información) del procedimiento:....., e igualmente de los beneficios que se esperan y del tipo de riesgos que comporta su realización (complicaciones más frecuentes) y su no realización, así como de las posibles alternativas según los medios asistenciales de este Centro.

He comprendido toda la información que se me ha proporcionado y mis dudas han sido aclaradas satisfactoriamente.

CONSIENTO:

A los facultativos del Servicio de Pediatría a que practiquen el procedimiento referido y las pruebas complementarias necesarias. Soy conocedor/a de que en caso de urgencia o por causas imprevistas podrán realizarse las actuaciones médicas necesarias para mantenerme con vida o evitarme un daño.

Sé que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento.

Por incapacidad o renuncia a la toma de decisión: Persona que autoriza (familiar o tutor):

D./Dña., con D.N.I., en calidad de.....

Firmo dos ejemplares en Parla, a de 2011

Firma paciente

Firma representante legal

Firma facultativo

He decidido **REVOCAR** mi consentimiento respecto a la realización del procedimiento referido.

Firma paciente

Firma representante legal

Firma facultativo

10.2. RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS

10.2.1. TABLAS

Tabla 1. Relación HTA/preeclampsia y crecimiento recuperador

Tabla 2. Relación diabetes y crecimiento recuperador

Tabla 3. Relación FIV y crecimiento recuperador

Tabla 4. Relación corticoides y crecimiento recuperador

Tabla 5. Relación otras circunstancias y crecimiento recuperador

Tabla 6. Relación peso de la madre y crecimiento recuperador

Tabla 7. Relación altura de la madre y crecimiento recuperador

Tabla 8. Relación IMC y crecimiento recuperador

Tabla 9. Relación primiparidad y crecimiento recuperador

Tabla 10. Relación tabaquismo y crecimiento recuperador

Tabla 11. Relación sexo y crecimiento recuperador

Tabla 12. Relación edad gestacional y crecimiento recuperador

Tabla 13. Relación nacionalidad y crecimiento recuperador

Tabla 14. Relación peso del RN y crecimiento recuperador

Tabla 15. Relación longitud del RN y crecimiento recuperador

Tabla 16. Relación PC del RN y crecimiento recuperador

Tabla 17. Relación IMC del RN y crecimiento recuperador

Tabla 18. Relación lactancia materna y crecimiento recuperador

Tabla 19. Relación perfil glucémico y crecimiento recuperador

Tabla 20. Relación colesterol total y crecimiento recuperador

Tabla 21. Relación colesterol LDL y crecimiento recuperador

Tabla 22. Relación colesterol HDL y crecimiento recuperador

Tabla 23. Relación triglicéridos y crecimiento recuperador

Tabla 24. Relación insulina y crecimiento recuperador

Tabla 25. Relación HOMA y crecimiento recuperador

Tabla 26. Relación IGF-1 y crecimiento recuperador

Tabla 27. Relación IGF-BP3 y crecimiento recuperador

Tabla 28. Relación TAS y crecimiento recuperador

Tabla 29. Relación TAD y crecimiento recuperador

Tabla 30. Relación septo/pared posterior y crecimiento recuperador

Tabla 31. Morfología del ventrículo izquierdo y crecimiento recuperador

Tabla 32. Morfología del ventrículo derecho y crecimiento recuperador

Tabla 33. Función sistólica y crecimiento recuperador

Tabla 34. Función diastólica y crecimiento recuperador

10.2.2. FIGURAS

Figura 1.- Seguimiento de los recién nacidos en el estudio

Figura 2.- Tabla de recogida de variables

Figura 3. Relación HTA/preeclampsia y crecimiento recuperador

Figura 4. Relación diabetes y crecimiento recuperador

Figura 5. Relación FIV y crecimiento recuperador

Figura 6. Relación corticoides y crecimiento recuperador

Figura 7. Relación otras circunstancias y crecimiento recuperador

Figura 8. Relación evolución peso de la madre y crecimiento recuperador

Figura 9. Relación peso durante el embarazo y crecimiento recuperador

Figura 10. Relación altura de la madre y crecimiento recuperador

Figura 11. Relación IMC y crecimiento recuperador

Figura 12. Relación primiparidad y crecimiento recuperador

Figura 13. Relación tabaquismo y crecimiento recuperador

Figura 14. Relación sexo y crecimiento recuperador

Figura 15. Relación edad gestacional y crecimiento recuperador

Figuras 16 y 17. Relación nacionalidad y crecimiento recuperador

Figura 18. Comparativa entre recuperadores y no recuperadores

Figura 19. Momento en el que se consigue crecimiento recuperador

Figuras 20, 21 y 22. Evolución de peso, longitud y PC según el crecimiento recuperador

Figura 23. Evolución del índice de masa corporal y crecimiento recuperador

Figura 24. Relación entre lactancia materna y crecimiento recuperador

Figura 25. Perfil glucémico y crecimiento recuperador

Figura 26. Relación colesterol total y crecimiento recuperador

Figura 27. Relación colesterol LDL y crecimiento recuperador

Figura 28. Relación colesterol HDL y crecimiento recuperador

Figura 29. Relación triglicéridos y crecimiento recuperador

Figura 30. Relación insulina y crecimiento recuperador

Figura 31. Relación HOMA y crecimiento recuperador

Figura 32. Relación IGF-1 y crecimiento recuperador

Figura 33. Relación IGF-BP3 y crecimiento recuperador

Figura 34. Relación TAS y crecimiento recuperador

Figura 35. Relación TAD y crecimiento recuperador

Figura 36. Relación septo y crecimiento recuperador

Figura 37. Relación pared posterior y crecimiento recuperador

Figura 38. Longitud basal-ápex del VI y crecimiento recuperador

Figura 39. Diámetro basal del VI y crecimiento recuperador.

Figura 40. Índice de esfericidad del VI y crecimiento recuperador

Figura 41. Longitud basal-ápex del VD y crecimiento recuperador

Figura 42. Diámetro basal del VD y crecimiento recuperador.

Figura 43. Índice de esfericidad del VD y crecimiento recuperador

Figura 44. Fracción de eyección y crecimiento recuperador

Figura 45. MAPSE y crecimiento recuperador

Figura 46. TAPSE y crecimiento recuperador

Figura 47. S' mitral lateral y crecimiento recuperador

Figura 48. S' mitral septal y crecimiento recuperador

Figura 49. Onda tricuspídea E y crecimiento recuperador

Figura 50. Onda tricuspídea A y crecimiento recuperador

Figura 51. Onda mitral E y crecimiento recuperador

Figura 52. Onda mitral A y crecimiento recuperador

Figura 52. E' mitral septal y crecimiento recuperador

Figura 53. E' mitral lateral y crecimiento recuperador

Figura 54. E/E' lateral y crecimiento recuperador

Figura 55. E/E' septal y crecimiento recuperador

Figura 56. E/A tricuspídea y crecimiento recuperador

Figura 57. E/A mitral y crecimiento recuperador

Figura 58. Tiempo de deceleración mitral E y crecimiento recuperador

Figura 59. Tiempo de deceleración tricuspídea E y crecimiento recuperador

